

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 1^{er} JUILLET 2016
Par Mlle GUILBERT Cécile**

La chimioprévention du paludisme saisonnier

Membres du jury :

Président : Monsieur El Moukhtar ALIOUAT
Professeur de parasitologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame Annie STANDAERT
Maître de conférences en parasitologie à la faculté
de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Monsieur David SUEUR
Docteur en Pharmacie, titulaire d'officine à Stella plage



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Professeur Alain DUROCHER

Professeur Régis BORDET

Professeur Eric KERCKHOVE

Professeur Eric BOULANGER

Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Damien CUNY

Professeur Benoit DEPRez

Professeur Murielle GARCIN

Monsieur Pierre RAVAUx

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :

Assesseur en charge de la pédagogie

Assesseur en charge de la recherche

Assesseur délégué à la scolarité

Assesseur délégué en charge des

relations internationales

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY

Professeur Bertrand DECAUDIN

Dr. Annie Standaert

Pr. Patricia Melnyk

Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte

M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur El Mouktar Alliouat,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et pour la formation délivrée tout au long de mes années d'études.

A Madame Annie Standeart,

Pour votre intérêt accordé à ma thèse ainsi que vos précieux conseils lors de son élaboration. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma plus grande gratitude.

A Monsieur et Madame Sueur,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury, mais aussi pour la confiance que vous m'accordez chaque jour.

A Monsieur et Madame Leloir ainsi que leur équipe,

Pour votre accueil et votre soutien tout au long de mes études.

A mes parents,

Pour votre soutien et votre confiance indéfectibles. Grâce à vous, je peux exercer un métier qui me tient à cœur.

A mes sœurs et ma famille,

Merci d'être à mes côtés et de me soutenir.

A mes collègues,

Pour votre soutien tout au long de cette dernière ligne droit. Pour tous nos bons et mauvais moments et tous ceux qui sont à venir...

A mes amis,

Qui m'ont, de près ou de loin, accompagnée durant ces années.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	12
1 Le Paludisme	14
1.1 Généralités sur la maladie.....	14
1.1.1 Etymologie, Historique	14
1.1.2 Le vecteur, la transmission	15
1.1.3 Le parasite	17
1.1.4 Le cycle de vie du parasite	19
1.2 Epidémiologie.....	22
1.3 Clinique	24
1.3.1 Le paludisme-infection.....	24
1.3.2 Le paludisme-maladie : l'infection simple.....	25
1.3.3 Le paludisme-maladie : l'infection grave.....	26
1.3.4 Physiopathologie du paludisme grave	27
1.4 Diagnostic	28
1.4.1 Examens microscopiques	29
1.4.2 Les tests de diagnostic rapides	30
1.5 Prise en charge thérapeutique	31
1.5.1 Prise en charge de l'infection à <i>P. falciparum</i> non compliquée	31
1.5.2 Prise en charge de l'infection non compliquée à <i>P. falciparum</i> chez les personnes à risque	38
1.5.3 La prise en charge de l'infection à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , ou <i>P. malariae</i> , non compliquée	41
1.5.4 Prise en charge de l'infection sévère à <i>Plasmodium</i>	42
1.6 Moyens de protection des populations contre le parasite	43
1.6.1 Lutte contre le vecteur.....	43
1.6.2 La lutte contre le parasite	45
2 La chimioprévention du paludisme saisonnier.....	52
2.1 Les premières expériences de chimioprévention.....	53
2.2 Les recherches sur le traitement préventif intermittent de l'enfant	54
2.3 La mise en place du programme de chimioprévention du paludisme saisonnier	55
2.3.1 Les recommandations stratégiques de l'OMS pour la chimioprévention du paludisme saisonnier	56
2.3.2 L'adoption et la planification de la chimioprévention du paludisme saisonnier au niveau national	59
2.3.3 Suivi et évaluation de la chimioprévention du paludisme saisonnier au niveau national	61

2.4	L'implantation de la chimioprévention du paludisme saisonnier	63
3	L'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier	65
3.1	L'impact sur le parasite.....	65
3.2	L'impact sur l'Homme.....	67
3.2.1	La chimioprévention et le paludisme	67
3.2.2	La chimioprévention et l'immunité acquise.....	73
3.3	L'impact sur la société	75
	CONCLUSION	78
	Annexe 1	80
	Annexe 2	81
	Annexe 3	82
	Annexe 4	83
	BIBLIOGRAPHIE	84

INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse due à des parasites appartenant au genre *Plasmodium* et transmise à l'Homme par un vecteur, les moustiques du genre *Anopheles*. Dans certaines conditions, notamment selon l'espèce de *Plasmodium* ou encore le statut immunitaire de l'individu, l'issue de cette pathologie peut être mortelle.

Aujourd'hui, 3,2 milliards de personnes sont à risque de développer la maladie soit 40% de la population mondiale. Le retentissement du paludisme est le plus important sur le continent africain avec 88% des cas de paludisme déclarés, dont 90% sont des enfants de moins de 5 ans plaçant le paludisme comme une cause importante de mortalité infantile. Le combat contre le paludisme amorcé dans les années 50 par l'Organisation Mondiale de la Santé, est multiple. Que ce soit, sur la prise en charge, le diagnostic, la prévention et la surveillance de nombreux obstacles ont été franchis depuis mais d'autres challenges subsistent notamment l'émergence de résistances. La mobilisation internationale a permis une baisse considérable du poids du paludisme ces 15 dernières années. En effet, 57 pays ont réduit de 75% le nombre de cas de paludisme entre 2000 et 2015. De nouveaux objectifs s'ouvrent pour l'horizon 2030 ainsi que de nouvelles stratégies de lutte antipaludique.

Sur le continent africain, ce sont les pays des régions sahariennes et subsahariennes qui sont les plus touchés par le paludisme. Dans ces zones, la maladie est présente constamment avec des pics de transmission lors des saisons de pluie. Les populations locales sont alors exposées continuellement au parasite. Ils subissent plusieurs accès palustres par an. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus démunis face à cette maladie. Avec un système immunitaire immature, ils n'ont que peu d'outils pour se défendre. De surcroît, les difficultés d'accès aux centres de soins mais aussi les défaillances des systèmes de santé retardent les prises en charge conduisant à des chiffres de mortalité due au paludisme plus importants chez les enfants de moins de 5 ans. L'impact de la maladie est humain avec dans certains cas plusieurs décès dans une même famille mais aussi économique avec des taux d'absentéisme et des retards scolaires imputables aux multiples accès palustres voire aux séquelles neurologiques dont peuvent souffrir les enfants ayant survécu au parasite.

Malgré le déploiement des moustiquaires imprégnées, et à moindre échelle de la désinsectisation, les mesures de protection des enfants de moins de 5 ans étaient insuffisantes. C'est pourquoi, en 2012, après de nombreuses études, l'Organisation Mondiale de la Santé a

recommandé la mise en place d'un programme visant à protéger les enfants de moins de 5 ans vivant dans les zones où le paludisme est endémique et dont la transmission a lieu principalement lors d'une période limitée, la saison des pluies. Cette nouvelle stratégie s'appelle la chimioprévention du paludisme saisonnier. Cela consiste en l'administration mensuelle, uniquement lors des pics de transmission (soit 4 mois maximum), d'une association de 3 molécules antipaludiques : la sulfadoxine, la pyriméthamine et l'amodiaquine.

Cette thèse vous présente les études préalables qui ont mené à cette recommandation de l'organisme international, le développement du programme de chimioprévention du paludisme saisonnier sur les territoires d'Afrique sub-saharienne et saharienne, les difficultés rencontrées ainsi que les conséquences au niveau du parasite, de l'homme et de la société.

1 Le Paludisme

1.1 Généralités sur la maladie

1.1.1 Etymologie, Historique

Le paludisme, du latin « palus » (marais), aussi appelé malaria, de l'italien « mal'aria » (mauvais air) est une parasitose transmise par la piqûre d'un moustique, l'*Anophèles* qui se reproduit dans les zones humides d'où l'étymologie du mot. Les parasites responsables sont des protistes appartenant au genre *Plasmodium*.

Les premières références à la maladie dans l'Histoire furent établies dès l'antiquité Egyptienne dans les papyrus d'Eber où il est décrit l'apparition de fièvres avec une grosse rate (1). D'autres mentions de la maladie sont observées dans la médecine traditionnelle chinoise, dans l'œuvre, le *Classique de médecine interne de l'Empereur jaune (Huangdi Nei Jing)* dans lequel un lien est exposé entre des fièvres tierces et une splénomégalie (2). La mythologie grecque apporte aussi des preuves de l'existence de la maladie depuis des siècles notamment dans l'*Illiade* d'Homère où l'on parle de fièvres intermittentes (3), mais surtout dans le livre *Epidemies* d'Hippocrate qui décrit avec précision les symptômes (la fièvre, les frissons, la sueur, la dépression respiratoire, les convulsions) et pose une hypothèse sur l'origine de la maladie certes fausse mais qui établit une zone géographique à risque (4). En effet, Hippocrate déduit de ses observations que c'est l'ingestion d'eaux marécageuses qui entraîne ces symptômes. Ce n'est que bien plus tard que la relation entre le parasite et la maladie fut démontrée en 1880 par le Docteur Alphonse Laveran, et le rôle du moustique, du genre *Anophèles* comme vecteur de la maladie en 1897 par le Docteur Ronald Ross (5,6).

Pendant plusieurs siècles, aucun traitement efficace ne permettait de soigner les personnes atteintes du paludisme en Europe. Les seuls moyens de s'en protéger étaient d'éviter les zones humides et insalubres ainsi que de drainer les eaux stagnantes. Ce fut au 17^{ème} siècle qu'un jésuite espagnol ramena d'Amérique du Sud le premier produit efficace, la poudre de Quinquina (7). Cette plante fut étudiée les siècles suivants par les scientifiques européens pour aboutir en 1820 à l'extraction de deux principes actifs, la quinine et la quinidine par Joseph Pelletier et Joseph Bien-Aimé Caventou (7). Il a été révélé bien plus tard par les recherches sur les premières civilisations que les médecines traditionnelles des Incas du Pérou et chinoises avaient des traitements efficaces contre les fièvres intermittentes : le Quinquina pour l'une et l'*Artemisiana annua* pour l'autre (3). Ces soixante dernières années ont été marquées par une avancée dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie

mais aussi des thérapeutiques. Cependant le paludisme demeure encore aujourd'hui un des principaux problèmes de santé publique.

Depuis 1998, le partenariat *Roll Back Malaria* (RBM) qui regroupe l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Les Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), le Programme des Nations Unies pour le Développement et la Banque Mondiale fut créé pour une lutte coordonnée au niveau international contre le paludisme. Aujourd'hui, le partenariat RBM réunit plus de 500 partenaires (les états des pays endémiques, des partenaires du secteur privé, des organisations non gouvernementales et communautaires, des fondations, ainsi que des institutions de recherche et universitaires) dans le but de coordonner les actions et les ressources pour réduire la mortalité et la morbidité associées au paludisme par le biais d'une couverture universelle et d'un renforcement des systèmes de santé (8).

1.1.2 Le vecteur, la transmission

L'Anophèle femelle est le vecteur du parasite responsable du paludisme. Plus de 400 espèces d'Anophèles sont recensées dans le monde mais seules 30 sont considérées comme vecteurs majeurs du paludisme (9).

Les Anophèles sont des insectes diptères et holométaboles de la famille des *Culicidae* et du genre *Anopheles*, ayant une activité nocturne, du crépuscule à l'aube, et un vol silencieux. Ils se développent dans des conditions climatiques spécifiques : humidité et chaleur c'est-à-dire les zones tropicales et subtropicales. En effet, la femelle pond à la surface de l'eau quarante à cent œufs qui vont éclore en 24 à 48h selon la température pour devenir des larves. Celles-ci se développent en se nourrissant d'humus, de déchets organiques et vont subir quatre mues successives pour atteindre le stade de nymphe : ce sont les stades aquatiques. La métamorphose a lieu lors de ce dernier stade nymphal pendant l'éclosion d'adultes mâles et femelles (Figure 1) (7).

La morphologie des Anophèles est caractérisée par une position au repos de 45° par rapport au support et un dimorphisme sexuel au niveau des antennes et des palpes : les mâles ont des palpes soyeuses et des antennes très velues alors que les femelles ont des palpes glabres et des antennes peu velues (Photos 1, 2 et 3) (10).

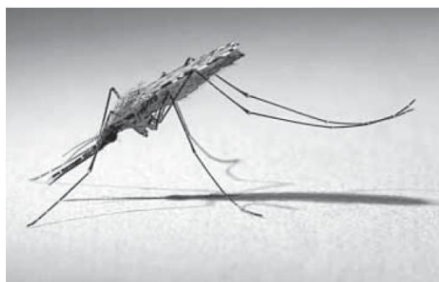
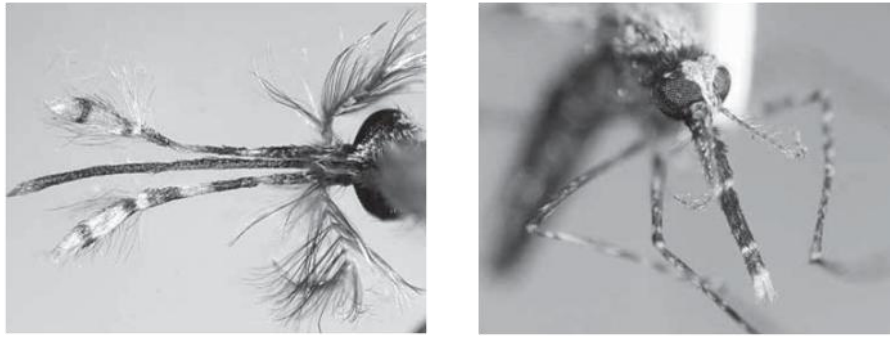


Photo 1 : Anopheles gambiae femelle dans la position oblique (10)



Photos 2 et 3 : Antennes d'*Anopheles sandaicus* mâle (à droite), femelle (à gauche)

(10)

Après l'accouplement, la femelle se met à la recherche d'un hôte vertébré pour effectuer un repas sanguin nécessaire à la maturation de l'ovocyte. Celui-ci sera alors pondu et fécondé par les spermatozoïdes stockés dans la spermathèque. Après la ponte, la femelle part se nourrir sur un autre hôte ; c'est le cycle gonotrophique qui dure dans les zones tropicales de 48 à 72h (Figure 1) (7,10).

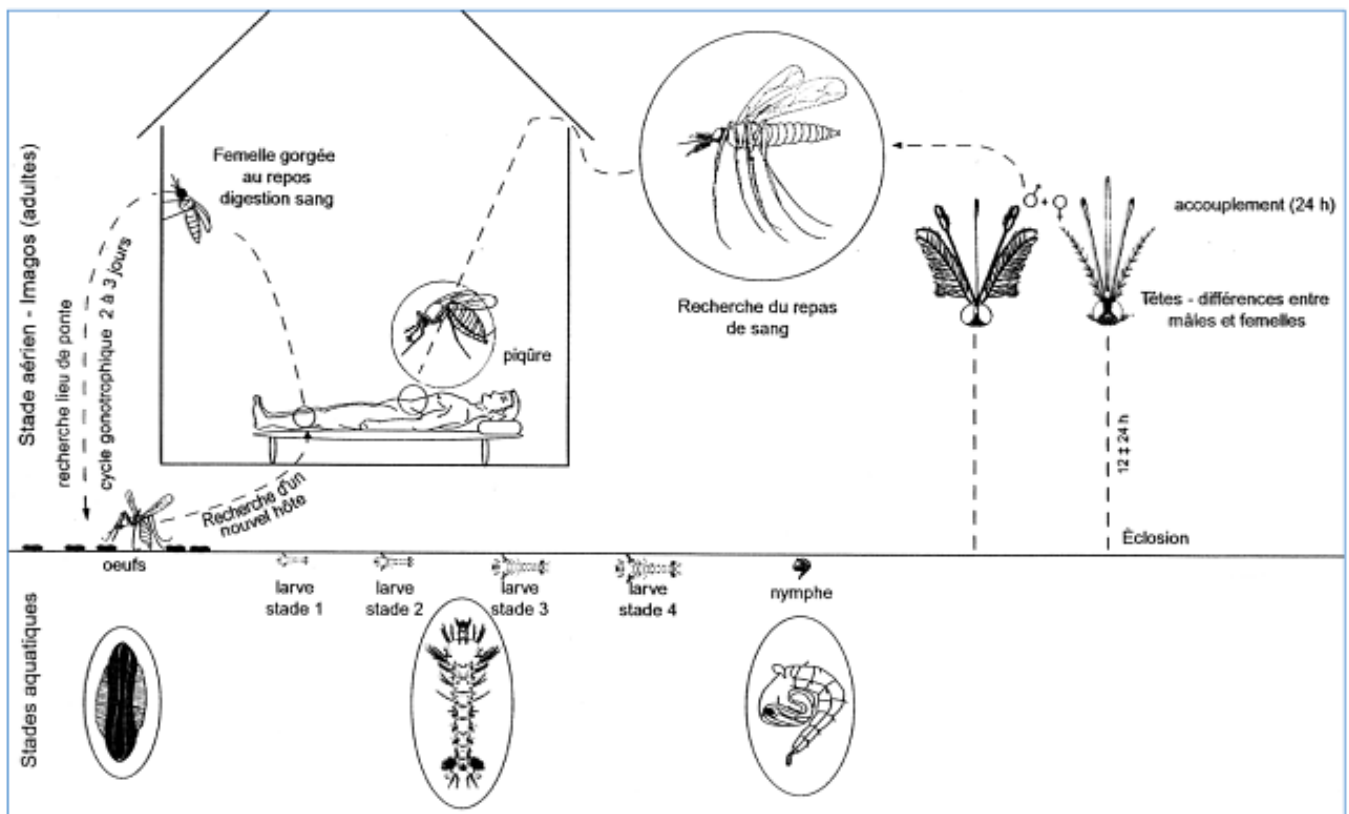


Figure 1 : Cycle biologique des anophèles (7)

Les vecteurs principaux en Afrique sont *Anopheles gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili*, et *An. moucheti* (7,10) du fait de leur longévité, leur agressivité, leur anthropophilie, et leurs propriétés endophile et endophage (11).

Les anophèles femelles sont les seules à effectuer un repas sanguin (les mâles se nourrissent exclusivement de fruits). C'est lors d'un repas sanguin sur un hôte contaminé par *Plasmodium* qu'il en devient vecteur. Le parasite continue son cycle biologique dans l'organisme du moustique et se concentre dans les glandes salivaires. Ce sera lors d'un prochain repas sur un autre hôte que l'anophèle inoculera le parasite grâce à sa salive. C'est le mode de transmission majeur du paludisme. En effet, d'autres moyens de contamination existent, cependant ils sont sporadiques et présents en grande partie dans les zones endémiques du paludisme. Il s'agit de la transmission sanguine directe (par un accident de transfusion de sang contaminé à un patient sain, par accident d'exposition au sang, ou par le partage de seringues), et de la transmission materno-fœtale par passage transplacentaire provoquant un paludisme congénital pouvant être mortel (2,7,12).

1.1.3 Le parasite

Le parasite responsable du paludisme est un protiste de la famille des *Plasmodidae* et du genre *Plasmodium*. Ce dernier est composé de dix sous-genres : trois sont des parasites d'espèces mammifères (*Laverania*, *Plasmodium*, *Vinckeria*), quatre sont des parasites d'oiseaux et trois de reptiles (7).

Il existe cinq espèces du paludisme infestant l'Homme : une du sous-genre *Laverania*, *Plasmodium falciparum*, et quatre du sous-genre *Plasmodium*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*.

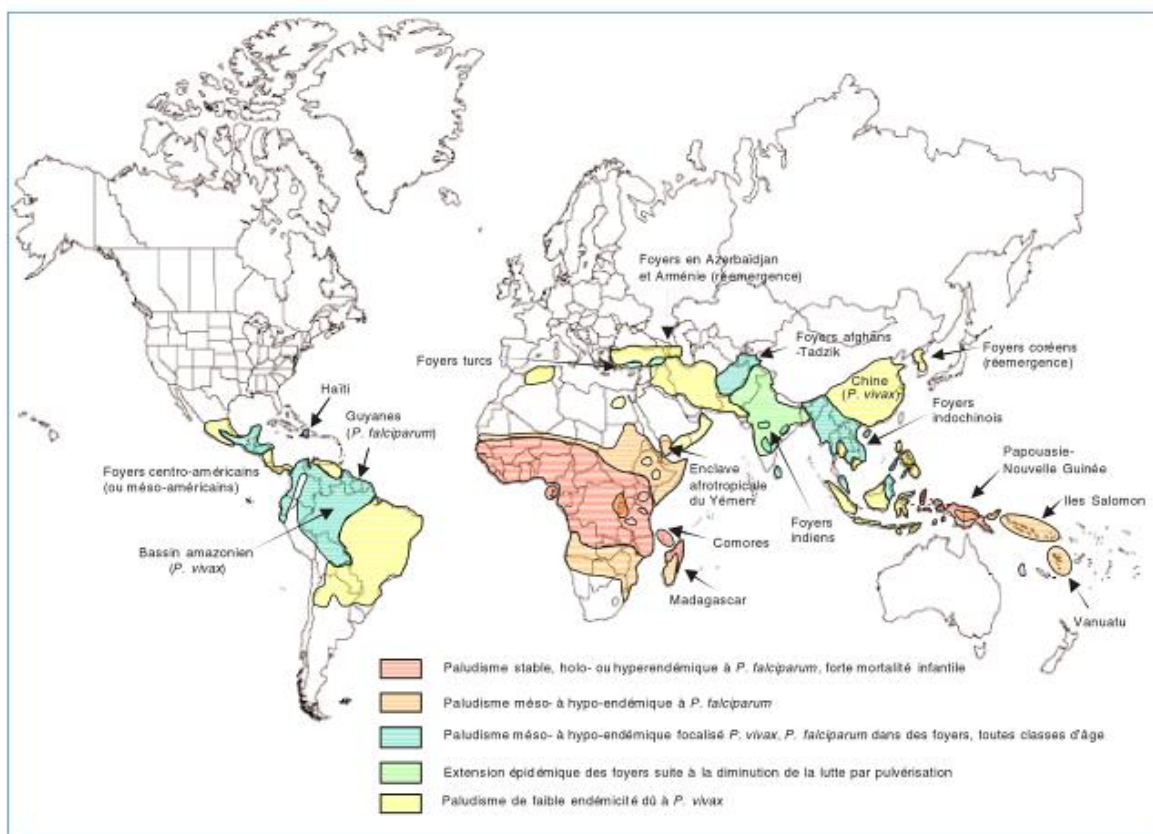
P. falciparum est l'espèce la plus étudiée du fait de la gravité des symptômes qu'elle provoque puisqu'elle est à l'origine de la quasi-totalité des cas graves et mortels de paludisme. Elle prédomine surtout en Afrique centrale et subsaharienne (*Carte 1*).

P. vivax peut se développer dans des conditions climatiques plus tempérées que celles nécessaires pour les autres espèces de *Plasmodium*. Par conséquent, celle-ci est plus répandue sur le globe et est responsable de 85% des cas de paludisme déclarés en dehors du continent africain (*Carte 1*) (13). En effet, sur ce continent, l'incidence de l'infection par *P. vivax* est plus faible. Cette particularité peut être expliquée par l'absence de l'Antigène Duffy sur les membranes érythrocytaires dans les populations africaines de l'ouest et centrales, conférant une résistance à l'entrée du parasite sous forme de mérozoïtes dans les érythrocytes (14).

P. ovale ayant un cycle biologique ressemblant à celui de *P. vivax*, a été longtemps considéré comme étant une sous-espèce de cette dernière. Il existe cependant des différences morphologiques et épidémiologiques. En effet, *P. ovale* peut infester des personnes au groupe sanguin Duffy négatif ce qui explique sa présence en Afrique de l'ouest et centrale.

P. malariae a une distribution universelle et a la capacité d'infecter aussi bien l'homme que différents singes. Elle est retrouvée dans toutes les zones endémiques mais surtout dans les pays d'Afrique tropicale, des Indes et d'Amérique du Sud. *P. malariae* a la particularité de provoquer une infection chronique par des phénomènes de reviviscence qui seront exposés plus loin dans le chapitre cycle de vie du parasite

P. knowlesi est responsable d'une zoonose. En effet, il a été découvert d'abord chez les singes macaques dits « à longues queues et à queue de cochon » avant d'être transmis à l'homme. Le premier cas de paludisme à *P. knowlesi* a été observé en 1964 et la première épidémie avec 208 cas en 2004 à Bornéo (15). Cette espèce est très proche de *P. malariae*, cependant l'arrivée des techniques d'identification moléculaire (PCR) a permis de les différencier. Seuls les pays de l'Asie du Sud-Est sont pour le moment concernés par cette émergence. De ce fait, cette espèce ne sera pas développée en détails dans cette thèse.



Carte 1 : Répartition géographique du paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax* dans le monde (7)

1.1.4 Le cycle de vie du parasite

Le cycle de vie du parasite se divise en deux parties : chez l'hôte définitif, l'Anophèle, et chez l'hôte intermédiaire, l'être humain (Figure 2). Lors d'un repas sanguin, les anophèles femelles parasitées inoculent chez l'Homme le *Plasmodium*, sous forme de sporozoïtes. Il va transiter une trentaine de minutes dans le sang puis envahir les hépatocytes, c'est la phase de schizogonie exo-érythrocytaire asymptomatique. Les jours suivants, le parasite se développe en trophozoïte exo-érythrocytaire composé d'un seul noyau qui va évoluer par de multiples divisions en schizontes exo-érythrocytaires. Lorsque ces derniers deviennent matures, en huit à dix jours, ils peuvent contenir entre 10 à 30 000 noyaux dont chacun formera un mérozoïte. Les divisions successives conduisent à l'éclatement de l'hépatocyte et libèrent les mérozoïtes dans le sang ; c'est le début de la schizogonie érythrocytaire (16).

Pour *P. vivax* et *P. ovale*, à ce stade, il a été observé une entrée en quiescence de sporozoïtes dans les hépatocytes, devenant des hypnozoïtes. Cet état peut durer pendant des semaines, voire des années sans aucun symptôme. Les hypnozoïtes finissent par terminer leur maturation en schizontes et reprennent le cycle entraînant une rechute de la maladie (7,16). Un autre cas de réactivation du paludisme est observé pour *P. malariae* mais selon un autre mécanisme. En effet, on ne parle pas de rechute mais de reviviscence dans ce cas : il s'agit d'une persistance de parasites non détectables dans les hématies qui en reprenant leur maturation, des mois, des années, voir des dizaines d'années plus tard, provoquent un nouvel accès palustre (15).

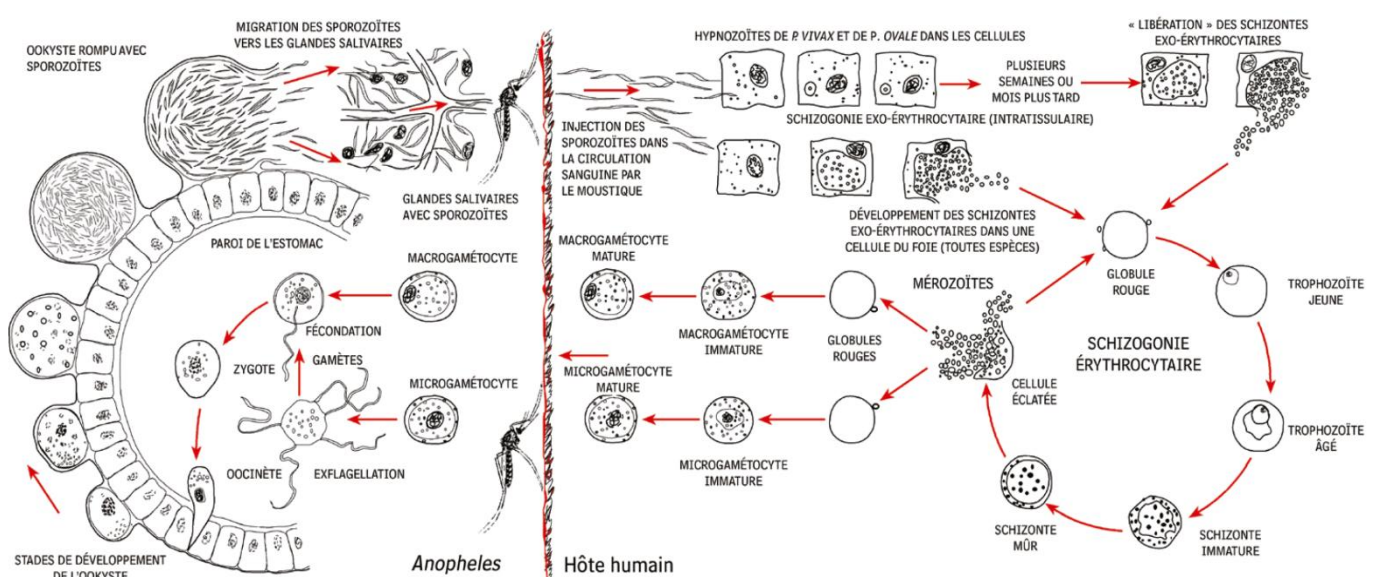


Figure 2 : Cycle de vie du parasite (Source : OMS) (2)

Après la lyse des hépatocytes, les mérozoïtes sont alors présents dans la circulation sanguine, et pénètrent rapidement dans les érythrocytes pour se développer suivant un cycle de reproduction asexuée. Cette étape nécessite une fixation entre des protéines membranaires du mérozoïte et des récepteurs membranaires érythrocytaires. Dans le cas de *P. vivax*, l'absence de l'Antigène Duffy à la surface des hématies empêche l'entrée dans la cellule, conférant ainsi une résistance de l'organisme contre le parasite (14,17). Ils se transforment en trophozoïtes jeunes de forme annulaire, caractérisés par une mince bandelette cytoplasmique disposée en cercle et un noyau foncé. Les trophozoïtes occupent progressivement tout le volume de la cellule et des grains de pigments apparaissent. Par la suite, ils deviennent des schizontes érythrocytaires, chacun comportant entre 8 à 32 noyaux fils, qui vont s'individualiser en mérozoïtes (18). Selon les espèces, la libération des mérozoïtes s'effectue au terme de 48 ou 72h de maturation de manière synchrone (16,18). Les mérozoïtes sont alors libres d'infester d'autres érythrocytes et d'engendrer un autre cycle.

En parallèle de la schizogonie érythrocytaire a lieu la gamogonie érythrocytaire : des mérozoïtes infestant des érythrocytes ne se transforment pas en schizontes mais en microgamétocytes et macrogamétocytes d'abord immatures puis mûrs (7,16). Ce sont ces gamètes que l'anophèle femelle va ingérer lors du repas sanguin. Une fois dans l'organisme du moustique, les gamétocytes vont entrer dans le cycle de la reproduction sexuée et terminer leur maturation en gamètes mâles et femelles.

La fécondation a lieu dans l'estomac de l'Anophèle, formant un zygote qui va s'invaginer dans la paroi et se développer en oocinète. Celui-ci va subir une division méiotique et produire des sporozoïtes, forme infestante du paludisme. Les nombreuses divisions entraînent une rupture du kyste, libérant les sporozoïtes qui vont migrer vers les glandes salivaires du moustique. Lors du prochain repas sanguin, l'Anophèle inoculera alors le parasite chez un autre être humain (7,16).

Chaque espèce de *Plasmodium* présente des caractéristiques différentes dans son cycle de vie (tableau 1). La présence d'hypnozoïtes en est une première, mais on peut noter des divergences dans la durée d'incubation (durée entre l'inoculation et l'apparition des premiers symptômes). Pour *P. falciparum*, la durée est inférieure à 15 jours contrairement aux autres espèces pour qui elle est supérieure à 15 jours. Après cette période asymptomatique, l'infection se traduit cliniquement par des accès palustres (fièvre élevée, frissons, sueurs, douleurs articulaires) dus à la libération des mérozoïtes et la lyse des hématies. Ils surviennent lors de cycles définis comme tierce (la température augmente pendant 12 heures puis diminue pendant 12 heures suivies de 24 heures de repos) pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* ; ou lors de cycles quartes (12 heures d'augmentation de la température, 12 heures de diminution

puis 2 jours de repos) pour *P. malariae*. Les espèces se différencient aussi par le nombre de mérozoïtes qu'elles produisent, le type d'érythrocytes qu'elles colonisent, mais aussi la durée du cycle sporogonique chez l'hôte définitif (tableau 1). Cette dernière est très conditionnée par les conditions climatiques. En effet, les températures tempérées allongent les durées du cycle excepté pour *P. vivax* (2). Ces caractéristiques expliquent les variations des tableaux cliniques des espèces de *Plasmodium*.

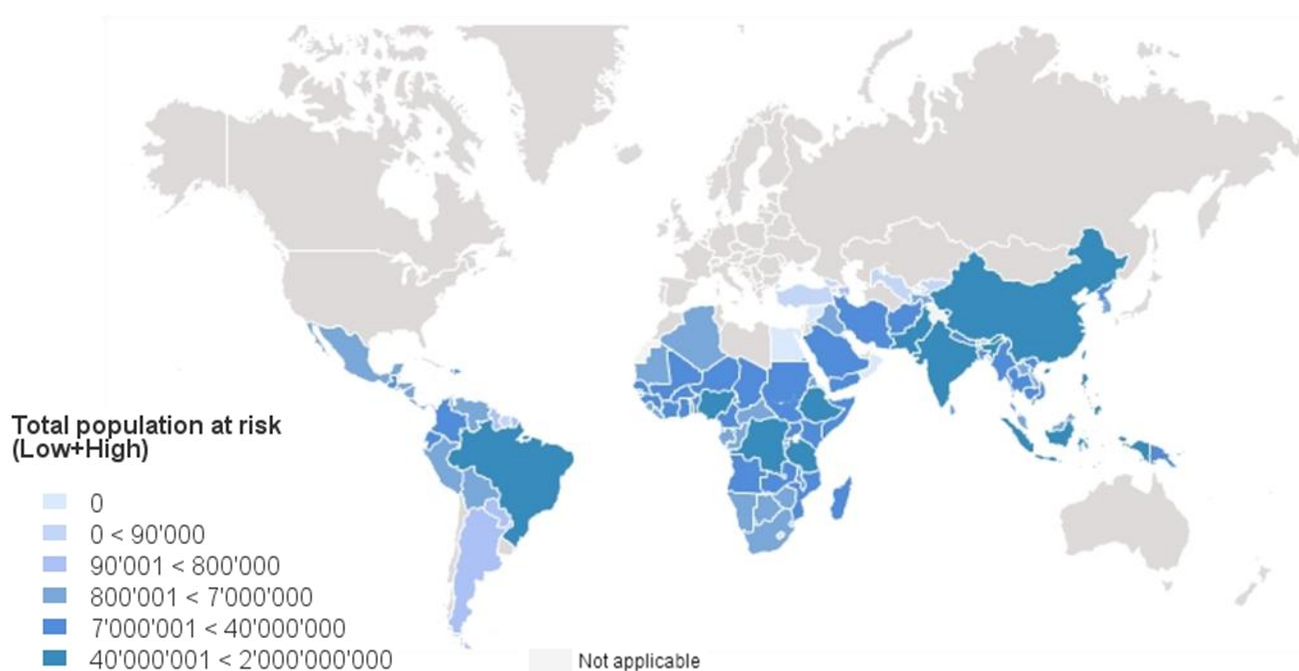
La gravité des infections causées par *P. falciparum* s'explique par son profil : faible durée d'incubation, forte production de mérozoïtes, invasion de tous types d'hématies mais aussi une maturation des schizontes érythrocytaires qui, contrairement aux autres espèces, ne s'effectue pas dans le sang périphérique mais dans les capillaires des organes profonds (rate, foie, poumons, placenta, cœur, cerveau,...).

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i> / <i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Durée d'incubation	< 15 jours	>15 jours	>15 jours
Durée du cycle exo-érythrocytaire	5 jours et demi	8-9 jours	15 jours
Durée du cycle érythrocytaire	48h (fièvre tierce)	48h (fièvre tierce)	72h (fièvre quarte)
Présence d'hypnozoïtes	NON (pas de rechute)	OUI (rechute dans les semaines, les mois suivant la primo-infection)	NON (mais accès de reviviscence possible des années après la primo-infection)
Production de mérozoïtes par hématie parasitée	16 à 36	14 à 24 pour <i>P. vivax</i> / 6 à 18 pour <i>P. ovale</i>	8 à 12
Type d'érythrocytes infestés	Tous types	Jeunes	Agés
Durée du cycle sporogonique à 27°C.	10 jours	8-9 jours pour <i>P.vivax</i> / 15 jours pour <i>P. ovale</i>	15 jours

Tableau 1 : Caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium*

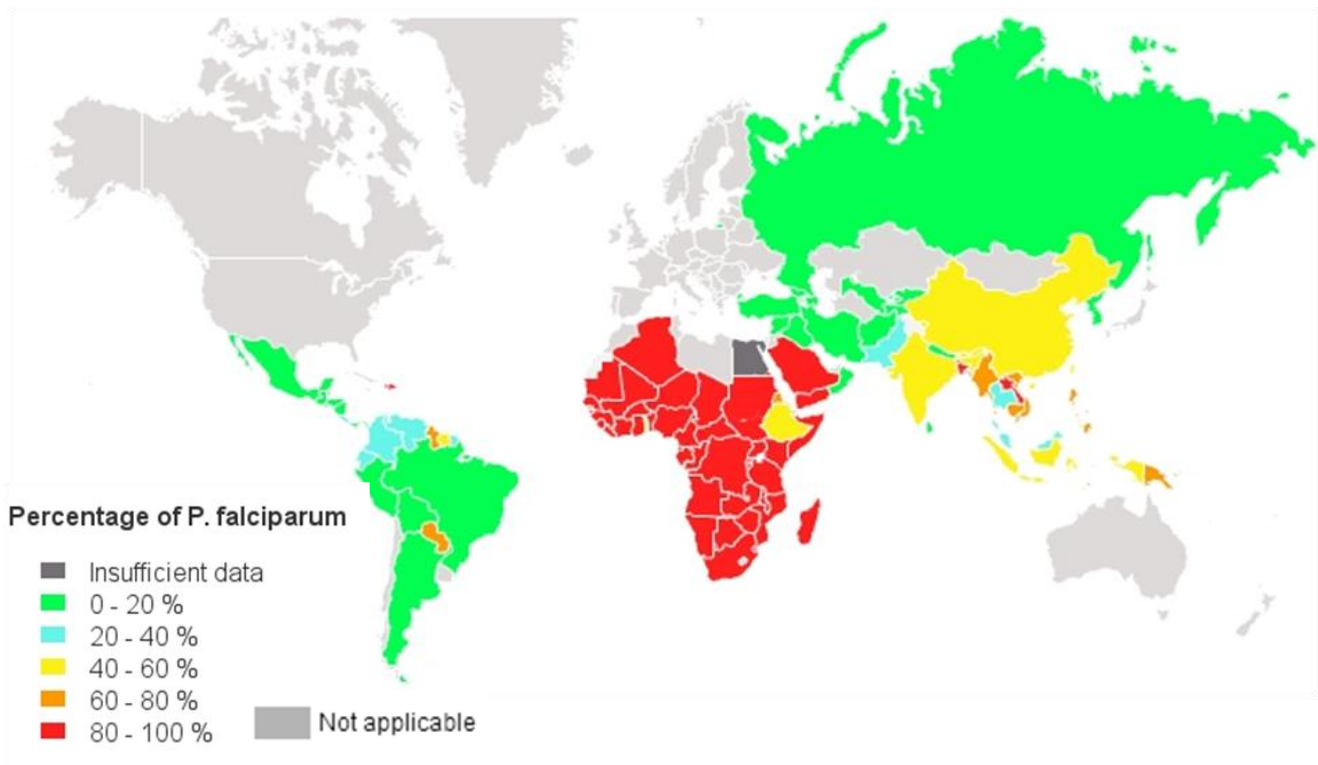
1.2 Epidémiologie

Dans le monde, 95 pays sont endémiques du paludisme et 6 pays ont déclaré avoir éradiqué la maladie de leur territoire et mettent en place des mesures de prévention contre l'apparition de nouveaux cas. Il a été estimé que 3,2 milliards de personnes sont à risque de contracter le paludisme et 1,2 milliard à haut risque (carte 1) (19). En 2015, 214 millions de cas ont été déclarés dans le monde dont 438 000 ont entraîné des décès. Les chiffres les plus alarmants sont observés pour les jeunes tranches d'âge. Parmi les 438 000 morts dus au paludisme en 2015, 70% était des enfants de moins de 5 ans (13).



Carte 1 : Nombre de personnes à risque de paludisme dans le monde en 2015 (Source : OMS Global Malaria Mapper)

L'Afrique est le continent où le taux de population à risque est le plus élevé. En effet, 88% des cas et 90% des morts ont eu lieu sur le territoire africain (13). En réalité, 80% des cas et décès se concentrent sur une région de 20 pays d'Afrique et 35% sur 2 pays : la République Démocratique du Congo et le Nigéria. Ces chiffres peuvent être mis en corrélation avec l'omniprésence de l'espèce *P. falciparum* dans ces pays (carte 2).



*Carte 2 : Répartition de *P. falciparum* dans le monde en 2015 (Source : OMS Global Malaria Mapper)*

Les zones les plus touchées se situent en Afrique saharienne et sub-saharienne, avec des taux de mortalité du paludisme élevés surtout pour les enfants de moins de 5 ans.

On estime qu'il y a 39 millions d'enfants de moins de 5 ans dans ces pays qui subissent 33,7 millions d'épisodes palustres par an (13,20). En 2015, il a été estimé que les enfants de 1 à 5 ans représentaient 83% des décès dus au paludisme en Afrique saharienne et sub-saharienne (tableau 2) (21).

(b) Region	Estimated deaths			Estimated deaths <5			Deaths <5 as % of total
	Estimate	Lower	Upper	Estimate	Lower	Upper	
Africa	528 000	315 000	689 000	437 000	324 000	544 000	83%
Americas	800	500	1 200	220	190	290	28%
Eastern Mediterranean	11 000	5 000	23 000	3 900	3 000	4 900	40%
Europe	0	0	0	0	0	0	49%
South-East Asia	41 000	23 000	69 000	11 000	7 000	17 000	29%
Western Pacific	3 300	1 700	5 600	1 600	700	2 600	49%
World	584 000	367 000	755 000	453 000	341 000	630 000	78%
Outside sub-Saharan Africa	47 000	29 000	75 000	13 000	8 000	21 000	28%

Source: WHO estimates

Tableau 2 : Estimation du nombre de morts dus au paludisme, de tout âge, de moins de 5 ans par région en 2015 (Source : OMS) (13)

Le profil climatique explique pourquoi ces zones sont les plus touchées. En effet, le

parasite se développe plus rapidement dans un environnement chaud et humide. Dans ces pays, le climat y est équatorial ou tropical ce qui implique une période où les précipitations sont nombreuses, « la saison des pluies ». Suivant les pays, celle-ci a lieu de juin-juillet à octobre-novembre (7).

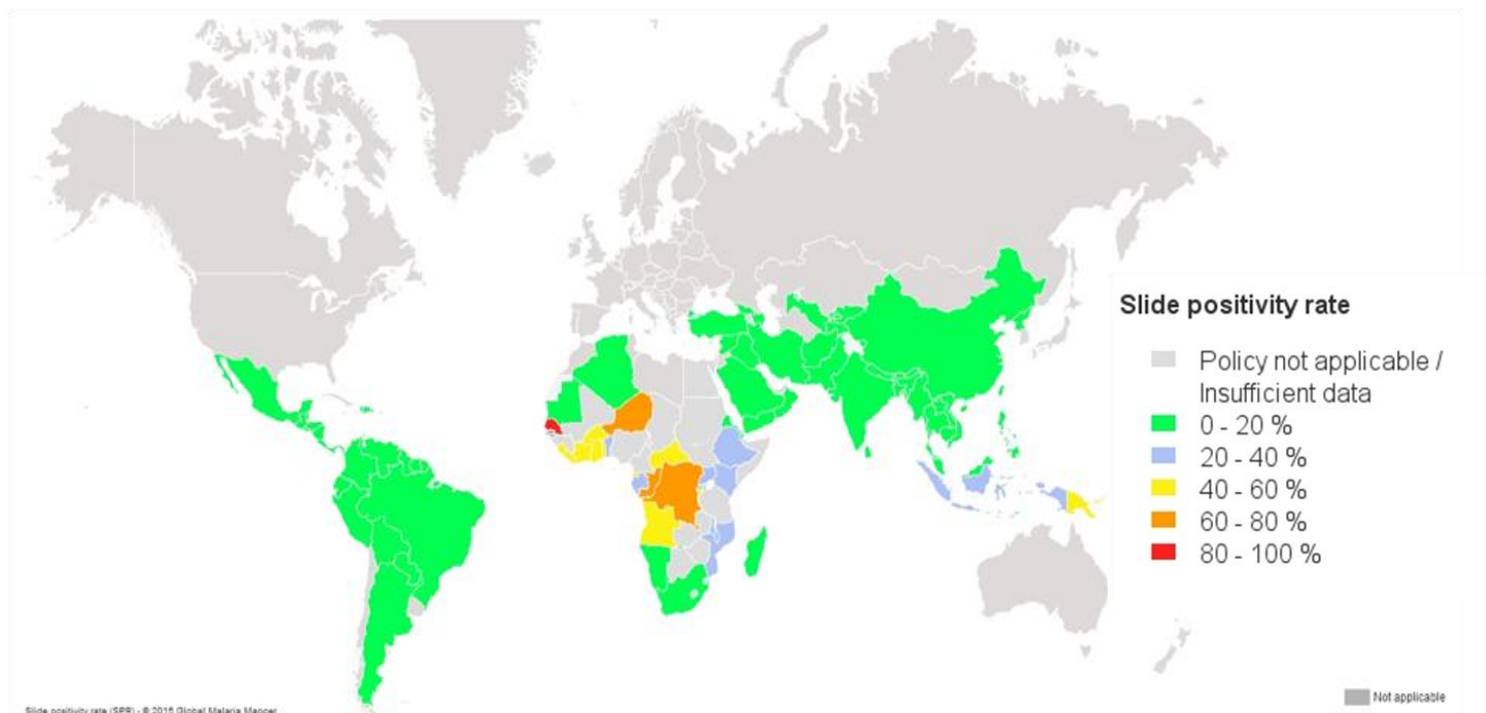
Avec 90% des décès concentrés en Afrique sub-saharienne, majoritairement des enfants de moins de 5 ans, il était impératif de développer une stratégie de protection contre le paludisme supplémentaire pour ces zones et cette tranche d'âge.

1.3 Clinique

Les manifestations cliniques du paludisme sont nombreuses et complexes. Elles sont variables selon les espèces, les hôtes, les lieux géographiques et le contexte épidémiologique et social. De ce fait, le diagnostic clinique peut être difficile à poser. Dans les zones de forte endémie, des porteurs asymptomatiques du parasite sont présents et constituent un réservoir (faible parasitémie dans le sang). On peut donc différencier le paludisme-infection et le paludisme-maladie.

1.3.1 Le paludisme-infection

Le paludisme-infection est décrit comme le portage asymptomatique du parasite chez l'hôte définitif. Après inoculation du parasite, celle-ci n'entraîne pas les signes cliniques pouvant évoquer le paludisme. Seule une fièvre non spécifique peut être observée, l'infection à *Plasmodium* passe donc inaperçue. C'est pourquoi, le paludisme-infection constitue un réservoir. En effet, le parasite est présent à faible densité dans le sang mais suffisamment pour être ingéré par le vecteur lors de son repas sanguin et être infesté par le parasite. Il est difficile d'évaluer le nombre exact de porteur asymptomatique à *Plasmodium* du fait du peu de signes cliniques et du coût du diagnostic systématique. Néanmoins, dans le cadre de la surveillance épidémiologique, l'OMS réalise des estimations en effectuant sur 100 personnes saines ou présentant comme seul symptôme une fièvre non spécifique, un test de diagnostic microscopique. En Afrique, le taux de positivité aux tests maximal observé était de 90% (carte 3).



Carte 3 : Taux de résultats positifs au diagnostic du paludisme sur 100 personnes (Source : OMS Global Malaria Mapper)

1.3.2 Le paludisme-maladie : l'infection simple

De l'inoculation du parasite jusqu'à son émergence dans le sang périphérique, le patient ne présente aucun symptôme. Lors des premiers cycles endo-érythrocytaires, la fièvre est continue à 39° jusqu'à la synchronisation rapide des cycles. D'autres symptômes peuvent être décrits pendant cette phase, non caractéristiques, comme des céphalées intenses, des vomissements, et des diarrhées. Le diagnostic clinique du paludisme est alors impossible à ce stade de la maladie.

La synchronisation des cycles endo-érythrocytaires entraîne la lyse simultanée des hématies libérant ainsi des toxines pyrogènes (hémotoxine) et des exo-antigènes responsables de l'accès palustre par stimulation du système immunitaire et production de cytokines pro-inflammatoires (Tumor Necrosis Factor (TNF), Interleukine 1 (IL-1) et 6 (IL-6)) (16,22).

Le patient déclare ainsi un accès palustre composé de trois phases : une élévation de la température puis une diminution de la température et enfin une phase de repos. La première phase peut être décomposée en trois signes : frissons, chaleur, sueurs. Les frissons apparaissent en premier, d'une durée de 15 min à 1h30, ils sont accompagnés d'une sensation de froid intense avec cyanose des extrémités. Des vomissements sont possibles. Une splénomégalie importante est observée, ainsi qu'une tension artérielle basse. La seconde phase, la chaleur, est caractérisée par une élévation de la fièvre à 41°C voire plus pendant 2 à

6h. Des céphalées importantes, une soif intense, des nausées et vomissements sont éventuellement présents à ce stade. Les sueurs profuses constituent la dernière étape des 12 premières heures du cycle palustre. D'une durée de 1 à 2 h, elles sont souvent suivies d'un sommeil profond. Ce dernier signe marque la fin de la première phase de l'accès palustre. S'ensuit une diminution progressive de la fièvre pendant 12 h jusqu'à sa normalisation puis une période de repos de 24 ou 48 h selon les espèces impliquées (7,16,23).

Dans les accès simples du paludisme, sans facteurs de gravité, 10 à 12 accès ont lieu avant une régression naturelle de la maladie. Pour certaines espèces, une réactivation de la maladie est observée, on parle de rechute pour *P. ovale*, et *P. vivax*, et de reviviscence pour *P. malariae* et par conséquent une réentrée en phase de paludisme-maladie.

1.3.3 Le paludisme-maladie : l'infection grave

Le paludisme grave est une forme compliquée du paludisme simple. Il s'observe dans le paludisme à *P. falciparum* avec des signes de gravité, de dysfonctionnement d'organes vitaux. L'infection est dite grave lorsque la forme asexuée de *P. falciparum* est détectée dans un frottis sanguin et qu'une des manifestations cliniques ou biologiques suivantes est présente chez le patient (2,24):

- Manifestations cliniques :
 - Altération de la conscience ou coma aréactif, hémorragies rétiniennes fréquentes
 - Faiblesse généralisée avec difficulté à la marche (voire difficulté à se nourrir chez les enfants)
 - Convulsions multiples (plus de deux épisodes par 24 h)
 - Détresse respiratoire
 - Collapsus cardiovasculaire ou état de choc (tension artérielle systolique < 70 mmHg chez les adultes, < 50 mmHg chez les enfants)
 - Ictère
 - Saignements spontanés anormaux
 - Œdème pulmonaire (respiration rapide avec râles bilatéraux aux bases pulmonaires)
- Manifestations biologiques :
 - Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L)
 - Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)
 - Anémie sévère (hémoglobine < 5 g/dL)

- Hémoglobinurie
- Hyperlactatémie (acide lactique > 5mmol/L)
- Insuffisance rénale aiguë (créatinine sérique de 265 mmol/L ou plus)

La maladie se complique en un paludisme grave lorsque le traitement est retardé ou inadéquat. Cependant, certaines personnes sont plus à risque de développer cette forme, notamment les voyageurs dont le système immunitaire n'a jamais eu de contact avec *Plasmodium*, les splénectomisés car les hématies infectées ne seront pas éliminées, les femmes enceintes avec un risque accru pendant le second et troisième trimestre du fait d'une pharmacocinétique modifiée, les personnes VIH positives dont l'immunosuppression et les multiples interactions médicamenteuses entre les traitements anti-VIH et antimalariques compliquent la prise en charge et les enfants âgés de 3 mois à 5 ans (avant 3 mois, les nouveaux nés sont protégés par les anticorps transmis par la mère) (24,25). En effet, en zone endémique, les enfants acquièrent une immunité naturelle contre le paludisme vers l'âge de 7-10 ans. Avant cet âge, ils n'ont qu'une immunité partielle contre la maladie et sont donc plus fréquemment sujets à des formes graves de paludisme (26). Des séquelles neurologiques sont observées dans certains cas, telles qu'une épilepsie, des troubles du comportement et des déficits neurologiques (2).

1.3.4 Physiopathologie du paludisme grave

La physiopathologie du paludisme grave, aussi appelé neuropaludisme, n'est pas complètement établie. Néanmoins, les recherches ont révélé que le développement d'une forme sévère du paludisme résulte de plusieurs circonstances : d'une obstruction microvasculaire des organes vitaux, d'une libération de cytokines, d'une réponse inflammatoire et d'une acidose métabolique (figure 3) (27). *P. falciparum* a la particularité d'exprimer une protéine à la surface des hématies infestées (pfemp1) ce qui entraîne une adhésion à l'endothélium vasculaire et provoque une séquestration des hématies dans les capillaires et les veines profondes dans de nombreux tissus et organes, entraînant des complications comme par exemple l'altération de l'état de conscience (28,29). D'autres phénomènes ont lieu dans l'obstruction microvasculaire comme l'agrégation d'érythrocytes non infestés et d'érythrocytes infestés par interaction avec la protéine de surface pfemp1 et de multiples récepteurs à la surface des érythrocytes non infestés (le rosetting), ainsi que l'agrégation de globules rouges infestés entre eux par activation du système plaquettaire (le clumping) (30,31). Tous ces mécanismes entraînent un défaut de perfusion donc une hypoxie

des tissus environnants (responsable de l'acidose métabolique), et une accumulation locale des déchets parasitaires toxiques qui vont stimuler les cellules de l'inflammation induisant la production de cytokines pro-inflammatoires délétères pour l'endothélium (IL-1 et IL-6, macrophage colony stimulating factor (M-CSF), TNF, Lymphotoxine (LT) et le monoxyde d'azote (NO)) (32). Cette activation cellulaire aboutit à l'altération de l'endothélium créant une rupture dans les barrières membranaires notamment la barrière hémato-encéphalique amenant à l'apparition de symptômes neurologiques comme le coma. Ce processus peut se réaliser aussi dans d'autres organes tels que les poumons, le cœur, la moelle osseuse et les intestins.

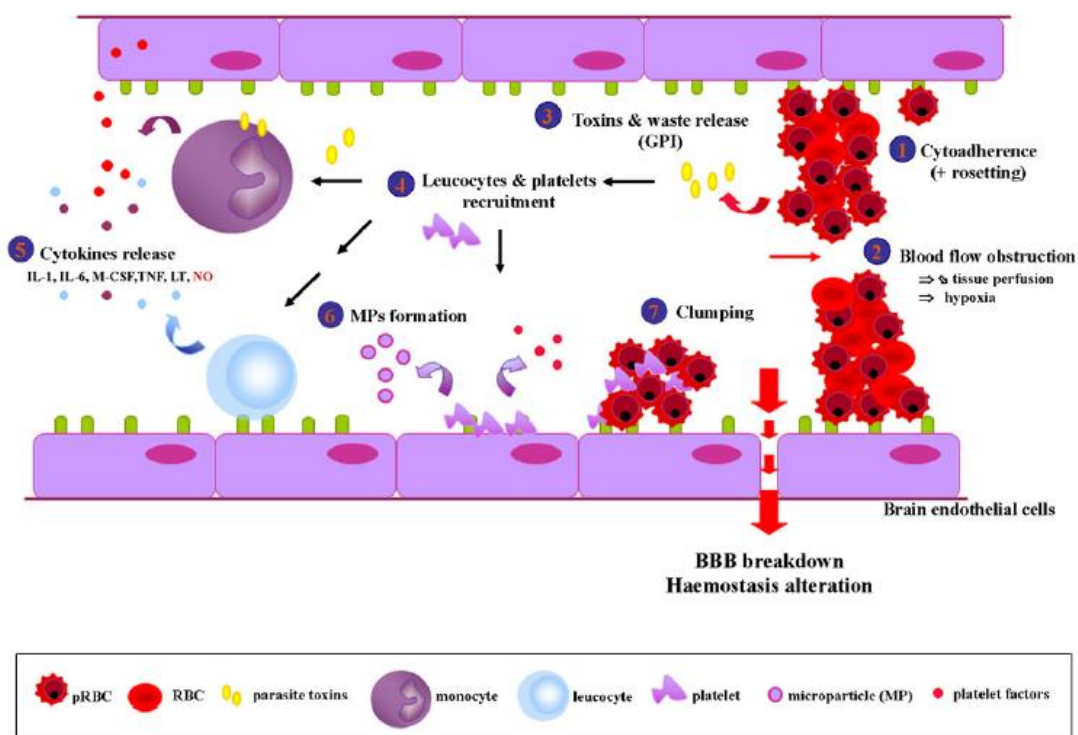


Figure 3 : Mécanismes responsables du neuropaludisme (27)

1.4 Diagnostic

Le paludisme peut évoluer rapidement, selon les conditions environnementales et individuelles du patient, d'une forme simple à une forme compliquée de la maladie. L'intérêt d'un diagnostic dans les 24 à 48 h dès les premiers symptômes est alors établi. La précision dans le diagnostic est de rigueur pour une utilisation rationnelle des traitements anti-malariques et limiter les cas de résistances.

Selon les recommandations de l'OMS, tout patient présentant des signes cliniques évocateurs d'une infection par le parasite doit être confirmé par un test parasitologique (par

examen microscopique ou par les tests de diagnostic rapide (TDR)) avant tout traitement médicamenteux à l'exception des patients présentant les signes d'un paludisme grave ou les patients à haut risque de complications, comme les personnes VIH positives (25).

Dans les zones endémiques, le paludisme doit être suspecté dès l'apparition d'une fièvre supérieure à 37,5° sans cause connue ou d'un antécédent d'un tel événement. Chez les enfants de moins de 5 ans, l'OMS et l'UNICEF ont mis en place un outil permettant d'établir un diagnostic clinique le plus précis possible, suivant les symptômes et le contexte physique de l'enfant. Cet arbre décisionnel réduit le temps d'attente de prise en charge. Il comprend l'interrogatoire des membres de la famille (circonstances d'apparition et durée de la fièvre, antécédent de paludisme, pathologies dans l'entourage) mais aussi un premier examen clinique (raideur de la nuque pour écarter le diagnostic d'une méningite, recherches de lésions caractéristiques d'une varicelle, recherches d'une porte d'entrée bactérienne). Si aucune cause apparente de la fièvre n'est trouvée ou s'il y a apparition de signes de souffrance de l'enfant (vomissement, déshydratation, convulsions), un test de diagnostic rapide du paludisme sera réalisé pour une prise en charge dans les plus brefs délais (33).

Que ce soit par examen microscopique ou par TDR, les résultats doivent être obtenus dans les deux heures. Le choix de la méthode dépend des compétences du personnel soignant et des moyens financiers et matériels dont disposent les équipes médicales.

1.4.1 Examens microscopiques

Les examens microscopiques s'effectuent sur du sang veineux prélevé sur tube EDTA (Ethylène diamine tétracétique), empêchant ainsi la coagulation. Il existe trois catégories d'examens : le frottis en couche mince, la goutte épaisse et le QBC Malaria Test®.

1.4.1.1 *Le frottis en couche mince*

Le frottis est le plus rapide et le plus simple à réaliser ce qui explique sa large utilisation pour le diagnostic du paludisme. Après une coloration de May-Grüwald, Giemsa (MGG), les lames sont analysées sous microscopie optique. Par étalement de l'échantillon, les cellules ne sont pas superposées et les membranes sont intègres permettant une identification de chaque espèce de *Plasmodium*. Cette méthode a une sensibilité de 200 hématies/μL de sang (34).

1.4.1.2 La goutte épaisse

La méthode de la goutte épaisse requiert le même matériel que le frottis en couche mince cependant l'interprétation nécessite un opérateur expérimenté. En effet, la goutte épaisse est une technique de concentration permettant d'abaisser la sensibilité à 10-20 hématies parasitées/ μ L de sang, mais lors de la préparation de la lame, les cellules sont deshémoglobinisées par choc osmotique par solution aqueuse de Giemsa, libérant ainsi les parasites en dehors des hématies. Leur morphologie est alors quelque peu modifiée rendant l'identification de l'espèce plus complexe. C'est pourquoi, le frottis est plus couramment utilisé.

1.4.1.3 Le QBC® Malaria test

Cette technique utilise comme colorant un fluorochrome, l'acridine, qui va révéler spécifiquement les acides nucléiques. L'échantillon de sang est déposé dans un microtube puis centrifugé. La centrifugation permet de séparer les cellules sanguines en fonction de leur taille/masse. L'interprétation se fait à l'aide d'un microscope fluorescent. Les hématies ne contiennent pas de noyaux donc sont non fluorescentes. Si une fluorescence apparaît les hématies concernées sont alors parasitées. Cette méthode a une sensibilité très haute de 5 hématies parasitées/ μ L de sang, et très rapide (5 minutes), mais aussi très coûteuse (environ 6 euros le test avec l'achat du matériel nécessaire lui aussi coûteux) ce qui limite son utilisation en zone endémique (34). De plus, cette technique ne permet pas de faire un diagnostic d'espèce.

1.4.2 Les tests de diagnostic rapides

Les TDR sont couramment utilisés pour le diagnostic du paludisme. Notamment dans les pays où l'accès à un examen microscopique de qualité est difficile. Ils permettent de mettre en évidence la présence du parasite avec une sensibilité et une spécificité se rapprochant de celle de la microscopie. Le dispositif révèle la présence d'antigènes de *Plasmodium* grâce à une réaction immunologique identique à celle utilisée par les tests de grossesse. Les antigènes recherchés sont soit non spécifiques d'espèce, comme la lactate déshydrogénase plasmodiale universelle (Pan-LDH) ou l'aldolase soit spécifiques à *P. vivax* avec la lactate déshydrogénase à *P. vivax* (PV-LDH), ou spécifiques à *P. falciparum* avec la lactate déshydrogénase à *P. falciparum* (Pf-LDH) ou la protéine riche en histamine (HRP2) (35). Les antigènes du parasite vont se lier avec des anticorps marqués et le complexe sera

capté par des anticorps présents à la surface du film de nitrocellulose révélant une bande par précipitation.

Certains tests identifient spécifiquement une espèce de *Plasmodium*, notamment pour *P. falciparum* et *P. vivax*, voire plusieurs espèces en même temps.

L'avantage de ces tests est qu'ils sont rapides et faciles d'utilisation cependant ils ne donnent pas de résultats quantitatifs et ne permettent pas de distinguer une nouvelle infection d'une infection ultérieure due à la persistance de certains antigènes du parasite après les traitements (HRP2 spécifique de *P. falciparum* persiste dans l'organisme jusque 15 à 20 jours après disparition du parasite du sang circulant confirmée par examen microscopique) (36).

1.5 Prise en charge thérapeutique

Les protocoles de soins sont établis selon quatre situations : l'infection à *P. falciparum* non compliquée, l'infection à *P. falciparum* chez les personnes à risque, l'infection à *P. vivax*, *P. ovale*, ou *P. malariae* non compliquée, et la forme sévère du paludisme à *P. falciparum*.

1.5.1 Prise en charge de l'infection à *P. falciparum* non compliquée

Selon l'OMS, toute personne présentant une infection à *P. falciparum* non compliquée (excepté les femmes enceintes dans leur premier trimestre, les enfants de moins de 5 kg, et les personnes co-infectées par le virus VIH), doit être traitée par une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine :

- ▶ Artémether et luméfantrine
- ▶ Artésunate et amodiaquine
- ▶ Artésunate et méfloquine
- ▶ Dihydroartémisinine et pipéraquine
- ▶ Artésunate et sulfadoxine-pyriméthamine

Ces associations permettent d'agir en deux temps et de deux mécanismes différents sur le parasite. D'abord, les dérivés de l'artémisinine freinent l'infection en éliminant rapidement le parasite du sang et d'autre part sont aussi actifs sur le cycle sexué limitant la transmission aux moustiques *Anopheles*. La molécule associée au dérivé de l'artémisinine a une durée d'action plus longue. Il cible les parasites restants après l'action du dérivé de l'artémisinine et dans un second temps évite l'apparition de résistance au traitement (25).

La thérapie combinée doit être administrée pendant trois jours couvrant ainsi deux cycles asexués. Au-delà, aucune efficacité supérieure n'est observée, avec un risque élevé de

développement d'effets indésirables et d'apparition de chimiorésistance. Au contraire, une période plus courte (un ou deux jours) ne permet pas d'obtenir une élimination efficace du parasite (37–40).

1.5.1.1 Les dérivés de l'artémisinine:

L'artémisinine fait partie de la famille chimique des lactones sesquiterpéniques. Elle est extraite du Qing Hao (*Artemisia annua*), plus connu sous le nom d'armoise chinoise de la famille des Astéracées. Ses premières utilisations datent de 340, en Chine, pour traiter les fièvres très élevées. C'est à partir des recherches effectuées par l'équipe du Dr Youyou Tu dans la médecine chinoise traditionnelle millénaire, qu'a été identifiée cette plante en 1972. Cette découverte a été primordiale dans l'évolution de la prise en charge la maladie et récompensée par le Prix Nobel de médecine en 2015.



Photo 4 : Le Qing Hao (41)

L'activité de l'artémisinine sur le parasite est due à la présence d'un groupement endopéroxyde dans la structure chimique (Figure 4). Lors de son ouverture, il forme des radicaux libres oxygénés très toxiques, ce qui va perturber la dégradation de l'hème au niveau de la vacuole digestive du parasite et entraîner une accumulation de produits délétères à la survie du *Plasmodium*. Les dérivés de l'artémisinine sont actifs sur les schizontes (activité schizonticide) et les jeunes gamétocytes (activité gamétocytocide) (42).

Par son groupement lactone, l'artémisinine est instable et présente une mauvaise biodisponibilité. De ce fait, des composés d'hémi-synthèse sont utilisés aujourd'hui en thérapeutique.

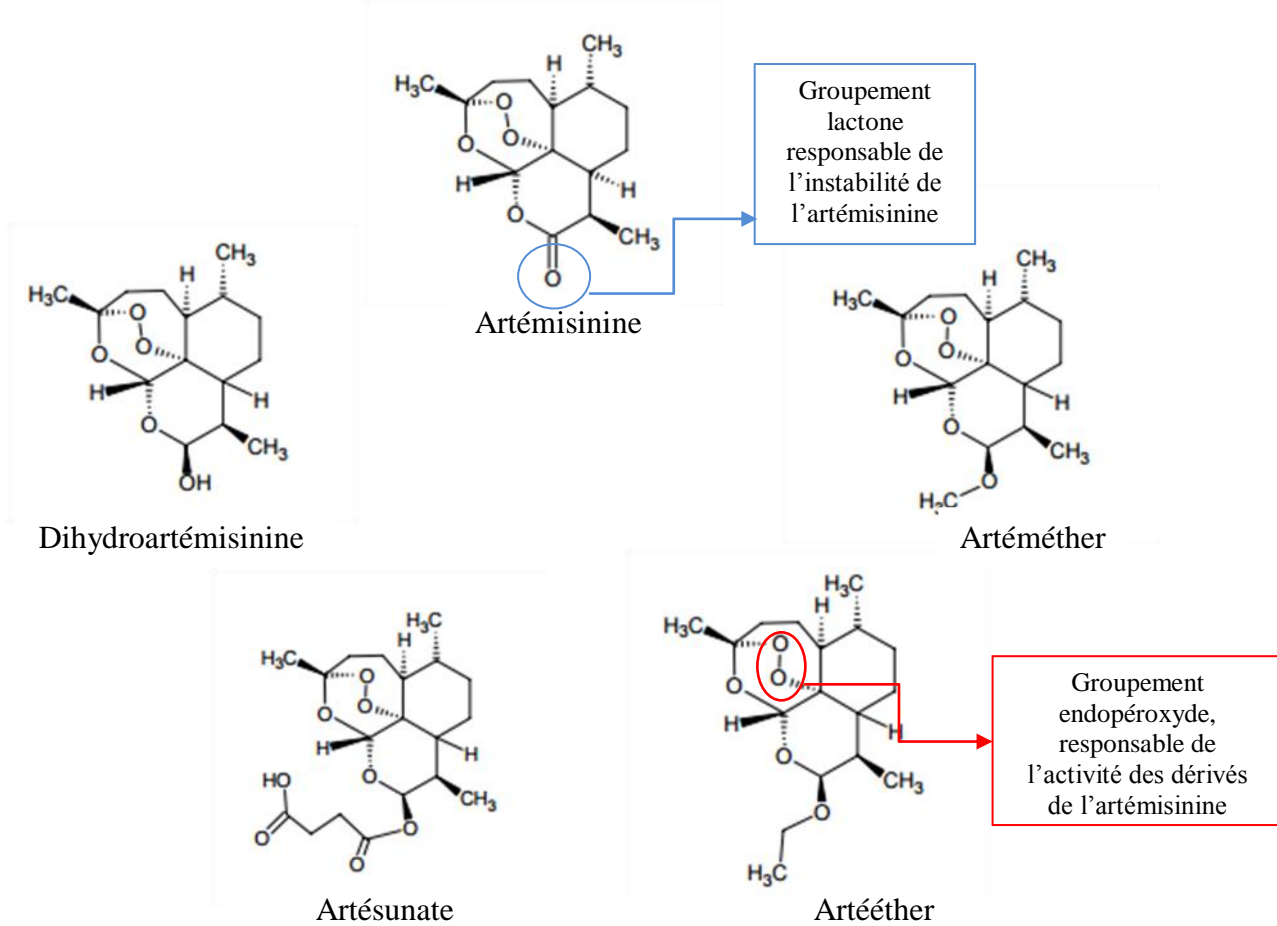


Figure 4 : Structure chimique de l'artémisinine et ses dérivés (25)

Les effets indésirables observés sont des réactions d'hypersensibilité (risque de 1 pour 3000), contre-indiquant leur utilisation, troubles digestifs, neutropénie, et une élévation des transaminases.

1.5.1.2 Artéméthér – Luméfantrine

La luméfantrine est un dérivé fluorène de la famille des aryl-amino-alcools des antipaludiques. Comme l'artéméthér, la luméfantrine interfère dans le catabolisme de l'hème mais selon un mécanisme différent en agissant sur la polymérisation intra-parasitaire. L'avantage de cette molécule est d'être toujours associée limitant l'émergence de résistances (43).

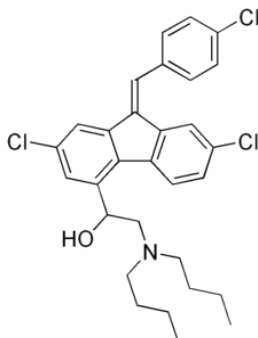


Figure 5 : Structure chimique de la luméfantrine (25)

L'association artéméther + luméfantrine doit être administrée deux fois par jour pendant trois jours avec un intervalle de huit heures entre les deux premières prises. Les doses journalières recommandées sont de 1,6 à 8 mg/kg pour l'artéméther et de 9,7 à 48 mg/kg pour le luméfantrine. (25,44)

L'association est globalement bien tolérée (quelques cas de nausées, vertiges et céphalées ont été notifiés). L'absorption de luméfantrine est augmentée lors d'une co-administration de graisses. C'est pourquoi, il est recommandé de prendre les comprimés, juste après un repas riche ou une boisson contenant des graisses comme par exemple le lait (45,46).

1.5.1.3 Artésunate – Amiodiaquine

L'amodiaquine fait partie de la famille des amino-4-quinoléines à laquelle appartient aussi la chloroquine. Par son métabolite actif, le desethylamodiaquine, la détoxification de l'hème est perturbée entraînant la mort du parasite (25).

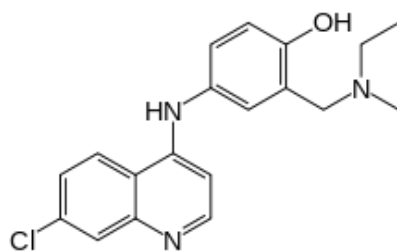


Figure 6 : Structure chimique de l'amodiaquine (25)

L'association artésunate-amodiaquine est administrée une fois par jour pendant trois jours. Les doses journalières recommandées sont de 2 à 10 mg/kg d'artésunate et de 7,5 à 15 mg/kg d'amodiaquine (25,44)

Les effets indésirables les plus couramment observés sont des nausées, des douleurs abdominales, une toux, des insomnies et une sensation de fatigue intense (47,48). Des effets plus graves mais plus rares sont aussi décrits : neutropénie et hépatotoxicité (49,50). Ils sont plus fréquemment observés lors de traitements prolongés.

1.5.1.4 Artésunate – Mefloquine

La méfloquine est une méthanol-4-quinoléine de la famille des aryl-amino-alcools dont le mécanisme d'action est l'accumulation de composés toxiques pour le parasite par interaction avec le métabolisme de l'hème (25).

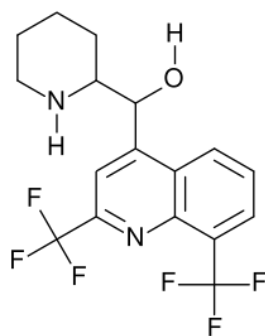


Figure 7 : Structure chimique de la méfloquine (25)

L'association artésunate-méfloquine est administrée une fois par jour, pendant trois jours. Les doses journalières recommandées sont de 2 à 10 mg/kg d'artésunate et de 5 à 11 mg/kg de méfloquine. (25,44)

La méfloquine est souvent associée à des troubles digestifs comme des nausées, des vomissements, ainsi que des vertiges, des dysphories et des troubles du sommeil. Les effets indésirables neurologiques (anxiété, convulsions, hallucinations, dépression, idée suicidaire) de la méfloquine sont très rares lors de la thérapie combinée, ils sont plus courants lors d'une administration prolongée en prophylaxie. L'utilisation de la méfloquine est contre-indiquée en cas de traitement par acide valproïque ou valpromide (risque de crises convulsives par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et par effet proconvulsivant de la méfloquine) (51).

1.5.1.5 Dihydroartémisinine – Pipéraquline

La pipéraquline appartient à la famille des amino-4-quinoléine comme la chloroquine et l'amodiaquine. Son mécanisme d'action est identique à ce dernier.

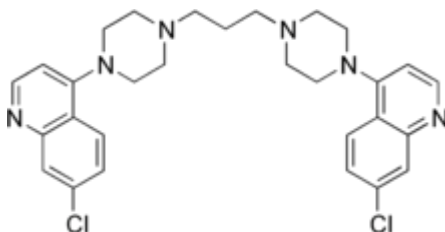


Figure 8 : Structure chimique de la pipéraquline (25)

L'association dihydroartémisinine et pipéraquline est administrée une fois par jour pendant trois jours. Les doses journalières recommandées sont de 2 à 10 mg/kg de dihydroartémisinine et de 16 à 27 mg/kg de pipéraquline chez les adultes et les enfants de plus

de 25 kg. En effet, il a été observé que, chez les enfants de moins de cinq ans, la concentration plasmatique de pipéraquline est plus faible par augmentation de la clairance. Ainsi, pour éviter un échec thérapeutique, les doses journalières recommandées de pipéraquline chez les enfants de moins de 25 kg sont de 20 à 32 mg/kg. Les doses de dihydroartémisinine restent inchangées (25,52,53).

L'association est globalement bien tolérée. A noter, une augmentation du risque d'allongement de l'espace QT à l'ECG avec la pipéraquline pouvant entraîner une tachycardie ventriculaire mortelle. Les repas riches en graisse accélèrent l'absorption de la pipéraquline, multipliant les risques de toxicité. Il est donc recommandé d'administrer l'association en dehors des repas (54,55).

1.5.1.6 Artésunate – Sulfadoxine – Pyriméthamine

La sulfadoxine et la pyriméthamine inhibent le métabolisme folinique à l'origine de leur activité schizonticide. Le premier est un sulfamide antibactérien (inhibition de la dihydroptéroate synthétase), le second est une diaminopyrimidine antifolinique (inhibition de la dihydrofolate réductase) (56).

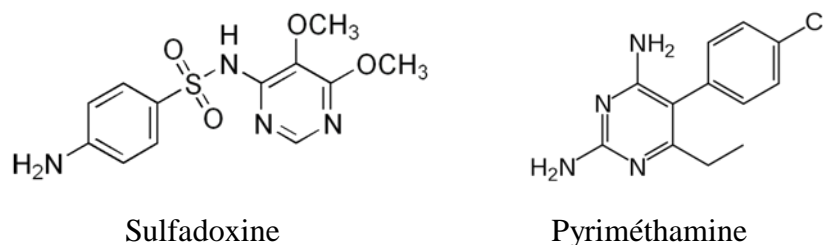


Figure 9 : Structure chimique de la sulfadoxine et de la pyriméthamine (25)

L'artésunate est administrée une seule fois par jour pendant trois jours alors que l'association sulfadoxine-pyriméthamine est administrée en une seule prise le premier jour de traitement par l'artésunate. Les doses sont de 2 à 10 mg/kg/jour pour l'artésunate, de 25 à 70 mg/kg en prise unique pour la sulfadoxine et de 1,25 à 3,5 mg/kg en prise unique de pyriméthamine (25).

Les effets indésirables observés sont ceux de la famille des sulfamides antibactériens : troubles digestifs, vertiges, réactions cutanées (photosensibilité, rash cutané, urticaire), mais aussi quelques cas graves de syndromes de Steven-Johnson, leucopénie, et d'anémie hémolytique. Ce traitement est donc contre-indiqué en cas d'allergie aux sulfamides antibactériens.

Tableau récapitulatif des traitements utilisés dans la prise en charge de l'infection simple à P. falciparum :

Molécules antipaludiques	Posologies	Effets indésirables *	Contre-indications
Artéméther - Luméfantrine	1,6 à 8 mg/kg d'artéméther et 9,7 à 48 mg/kg de luméfantrine administrés 2 fois/jour pendant 3 jours avec un intervalle de 8h entre 2 prises	Nausées, vertiges, céphalées	Hypersensibilité à un des produits
Artésunate - Amodiaquine	2 à 10 mg/kg d'artésunate et 7,5 à 15 mg/kg d'amodiaquine administrés 1 fois/jour pendant 3 jours	Nausées, douleurs abdominales, toux, insomnies, sensation de fatigue intense	Hypersensibilité à un des produits
Artésunate - Méfloquine	2 à 10 mg/kg d'artésunate et 5 à 11 mg/kg de méfloquine administrés 1 fois/jour pendant 3 jours	Troubles digestifs, vertiges, dysphonies, troubles du sommeil	Hypersensibilité à un des produits, traitement par acide valproïque ou valpromide
Dihydroartémisinine - Pipéraquine	2 à 10 mg/kg de dihydroartémisinine et 16 à 27 mg/kg de pipéraquine pour un adulte ou un enfant de plus de 25 kg ; pour un enfant de moins de 25 kg la dose de pipéraquine est de 20 à 32 mg/kg. Administrés 1 fois/jour pendant 3 jours	Allongement de l'espace QT	Hypersensibilité à un des produits
Artésunate - Sulfadoxine - Pyriméthamine	2 à 10mg/kg d'artésunate, 25 à 70 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 à 3,5 mg/kg de pyriméthamine administrés 1 fois/jour pendant 3 jours	Troubles digestifs, vertiges, réactions cutanées	Hypersensibilité à un des produits, allergie aux sulfamides anti-bactériens

*s'ajoute aux effets indésirables spécifiés dans le tableau ceux des dérivés de l'artémisinine : hypersensibilité, troubles digestifs, neutropénie, élévation des transaminases.

1.5.2 Prise en charge de l'infection non compliquée à *P. falciparum* chez les personnes à risque

Chez certaines populations, même une infection non compliquée à *P. falciparum* peut se révéler mortelle et la thérapie combinée toxique ou insuffisante. En effet, des différences de pharmacocinétique ont été observées d'où les adaptations thérapeutiques. Il s'agit des femmes enceintes, des enfants de moins de 5 kg et des personnes co-infectées avec le virus VIH.

1.5.2.1 *La femme enceinte*

Dans les zones de faible transmission de *P. falciparum*, l'infection est associée à un risque augmenté de formes sévères voir mortelles. Au contraire, dans les zones de forte transmission, l'infection peut être asymptomatique ou présentant des symptômes non spécifiques. Le problème réside dans le manque d'information sur l'utilisation des traitements anti-malariques sur leur sécurité, leur efficacité et leur pharmacocinétique ce qui explique le nombre plus important d'échecs thérapeutiques pour cette population.

Lors du premier trimestre, la tératogénicité de certaines molécules modifie la prise en charge. Les traitements ayant démontré une sécurité d'emploi lors du début de grossesse sont la quinine, la chloroquine, la clindamycine et le proguanil. L'association quinine + clindamycine est celle ayant le niveau de sécurité le plus élevé et une efficacité suffisante contre le parasite à la posologie de 10 mg/kg deux fois par jour pendant sept jours (57).

La quinine est un alcaloïde extrait des écorces du quinquina (genre *Cinchona*). C'est un aryl-amino-alcool qui va inhiber la détoxification de l'hème. Il est actif sur les schizontes de tous les *Plasmodium* et sur les gamétocytes de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* (58).

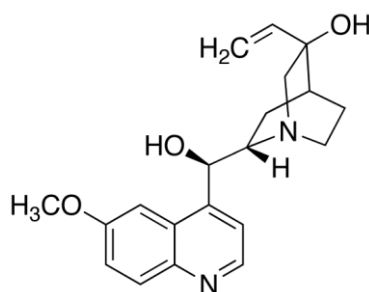


Figure 10 : Structure chimique de la quinine (25)

La quinine est une molécule à faible marge thérapeutique. Les effets indésirables décrits sous quinine sont appelés cinchonisme par atteinte de la 8^{ème} paire de nerfs crâniens :

troubles de l'audition, vertiges, nausées, céphalées, dysphorie et quelques fois troubles de la vision. A fortes doses, la quinine peut être à l'origine d'une toxicité cardiaque avec allongement de l'espace QT. La quinine étant associée à un risque élevé d'hypoglycémie dans les derniers mois de grossesse, elle ne doit être administrée, lors du second ou troisième trimestre, que s'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques (58,59).

La clindamycine est un antibiotique de la famille des lincosamides qui interfère dans la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité ribosomale 50S.

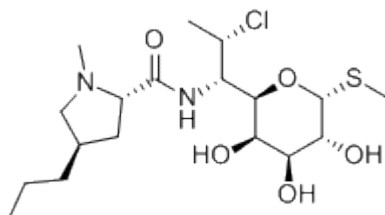


Figure 11 : Structure chimique de la clindamycine (25)

La clindamycine peut être à l'origine d'effets indésirables gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*. A de fortes doses, une dysgueusie, des réactions anaphylactiques et des troubles hématologiques peuvent apparaître (60).

En cas d'échec, une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine ou l'association artésunate – clindamycine peut être utilisée. La sécurité d'emploi des dérivés de l'artémisinine n'a pas été totalement établie. Cependant, des données d'observation ont révélé que, de nombreuses femmes, ignorant leur grossesse ou, n'ayant pas communiqué leur état à l'équipe médicale, ont été exposées à ces dérivés sans effet délétère sur le déroulement de l'organogénèse (61).

La prise en charge de l'infection non compliquée à *P. falciparum* chez des femmes enceintes dans leur deuxième ou troisième trimestre consiste à administrer une thérapie combinée en première intention. Plus de 4000 grossesses sous les dérivés de l'artémisinine ont été documentées sans aucun effet indésirable pour la mère ou le fœtus (25).

1.5.2.2 Les enfants de moins de cinq kilogrammes

Chez les très jeunes enfants, l'infection à *P. falciparum* peut évoluer rapidement vers une forme sévère. La prise en charge doit donc être le plus efficace possible. Cependant, des phénomènes de régurgitations et de vomissements, plus fréquents dans cette population que dans les autres, se manifestent, compliquant les protocoles de soins.

Les dérivés de l'artémisinine ont une bonne tolérance chez les jeunes enfants. D'où les recommandations de l'OMS, de traiter les enfants de moins de 5 kg avec une thérapie combinée aux mêmes doses que les enfants de 5 kg. Le choix de la thérapie utilisée se fera selon le profil de la molécule partenaire. L'association sulfadoxine-pyriméthamine est à éviter dans les premières semaines de vie car elle entre en compétition avec la bilirubine aggravant l'hyperbilirubinémie néonatale. La texture et le goût sont des facteurs importants pour une réussite dans la prise en charge. Les formes pédiatriques sont à utiliser en première intention : elles existent pour les associations arthéméther-luméfantrine, artésunate-méfloquine, et dihydroartémisinine-pipéraquine. Les difficultés d'administration sont souvent à l'origine d'échecs thérapeutiques. La voie parentérale est par conséquent plus fréquemment utilisée dans la prise en charge des enfants de moins de 5 kg (25).

1.5.2.3 Les patients co-infectés par le virus VIH

Les zones géographiques de forte transmission du virus VIH et du paludisme sont sensiblement identiques. Cela cause des co-infections fréquentes dans les zones endémiques. Le virus VIH, responsable d'une immunosuppression, est à l'origine de formes plus graves du paludisme. Il est important de traiter les deux pathologies, cependant des interactions médicamenteuses sont à prendre en considération lors de la prise en charge (62).

Deux associations thérapeutiques sont à éviter. La première, chez des patients traités par zidovudine et en prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole, il y a un risque très élevé de neutropénie en cas de co-administration avec artésunate-amodiaquine et notamment chez les enfants où le risque est sept à huit fois plus élevé (63).

Une autre interaction à notifier est efavirenz et artésunate-amodiaquine avec des cas d'hépatotoxicité (64).

1.5.3 La prise en charge de l'infection à *P. vivax*, *P. ovale*, ou *P. malariae*, non compliquée

Suivant la situation, les traitements diffèrent. Dans un premier cas, si l'espèce impliquée est inconnue, la prise en charge sera alors identique à celle de l'infection non compliquée à *P. falciparum*, une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine. Dans un second cas, le traitement dépendra du niveau de résistance du parasite à la chloroquine. Celle-ci sera utilisée en première intention si le parasite est sensible sinon une thérapie combinée sera utilisée (25,65).

La chloroquine est une 4-aminoquinoléine qui inhibe la détoxification de l'hème et interfère avec la biosynthèse des acides nucléiques ce qui est toxique pour le parasite (66).

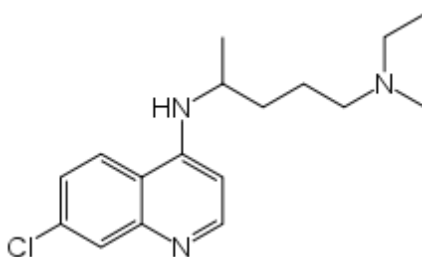


Figure 12 : Structure chimique de la chloroquine (25)

La chloroquine est globalement bien tolérée. Les effets indésirables sont observés à des doses plus élevées non utilisées dans le traitement de l'accès palustre : céphalées, hépatite, élévation des transaminases, diarrhées, vomissements, élévation de l'espace QT et plus rarement des effets toxiques neurologiques (convulsions, troubles du comportement) (67). Pour éviter les troubles digestifs, il est recommandé de prendre la chloroquine pendant un repas. La chloroquine est administrée sur trois jours, à une dose de 10 mg/kg le premier et deuxième jour et de 5 mg/kg le troisième jour (25).

Comme exposé précédemment, la particularité de *P. vivax* et *P. ovale* est de posséder une forme dormante, les hypnozoïtes responsables de rechutes. C'est pourquoi, il est important de traiter les stades latents. La primaquine est alors administrée pendant quatorze jours à une dose de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour (25,68).

La primaquine fait partie de la famille des 8-aminoquinoléines. Après métabolisation hépatique, elle libère des métabolites actifs contre les hypnozoïtes et les gamétocytes par toxicité intracellulaire oxydative (69).

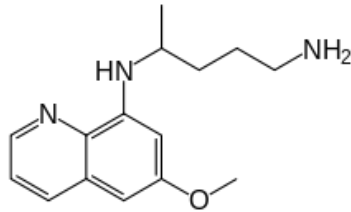


Figure 13 : Structure chimique de la primaquine (25)

L'administration lors des repas diminue les effets digestifs de la primaquine. L'effet indésirable le plus marquant est la survenue d'hémolyse après administration de primaquine chez des personnes déficientes en glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD). La gravité de l'hémolyse est proportionnelle à la dose, la durée de traitement et aussi au degré de déficience en G6PD. Ainsi, une adaptation posologique est recommandée chez ces patients, à la dose de 0,75mg/kg une fois par semaine pendant huit semaines (68,70).

1.5.4 Prise en charge de l'infection sévère à *Plasmodium*

L'infection sévère à *Plasmodium* est une urgence médicale. La rapidité de la prise en charge augmente la chance de survie du patient. Il est important d'évaluer l'état clinique et biologique du patient pour optimiser les traitements et écarter d'autres diagnostics notamment la méningoencéphalite dont les principaux signes sont identiques à ceux du paludisme (état de conscience altéré et fièvre élevée). Dans les zones endémiques, les résultats de culture bactériologiques peuvent être très longs, en conséquence, un traitement empirique d'antibiotiques à large spectre par voie parentérale est associé au traitement anti-paludique jusqu'à obtention des résultats (25).

Le traitement de l'infection sévère à *P. falciparum* se compose de deux phases. La phase initiale repose sur l'injection par voie parentérale d'anti-malariques. La seconde commence dès que le patient tolère la voie orale avec une thérapie combinée avec un dérivé de l'artémisinine pendant trois jours.

Il existe deux catégories d'anti-malariques injectables : les dérivés de l'artémisinine (artésunate et artéméter) et les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine). Plusieurs études cliniques conduites entre 1989 et 2010 ont montré que sur 1664 adultes et 5765 enfants, les dérivés de l'artémisinine ont réduit de 40% le taux de mortalité chez les adultes et de 25% chez les enfants mais n'étaient pas associés à une augmentation d'effets indésirables neurologiques (71). Les dérivés de l'artémisinine sont donc recommandés en premier

intention selon ce schéma d'administration : 2,4 mg/kg lors de la première injection, une seconde injection aura lieu 12 heures plus tard à la même dose puis une injection toutes les 24 heures jusqu'à tolérance du traitement par voie orale. Une adaptation posologique est recommandée chez les enfants de moins de 30 kg en effet lors d'études, il a été montré une sous-exposition au métabolite actif pour cette population. Ainsi, la dose est augmentée à 3mg/kg (72).

La prise en charge de l'infection sévère à *P. falciparum* ne repose pas uniquement sur le traitement anti-parasitaire mais aussi sur la prise en charge d'éventuelles complications. En effet, des transfusions sanguines, une oxygénothérapie, une hémodialyse, des anti-convulsivants, voire une supplémentation glucosée peuvent être nécessaires. La complexité et la pluridisciplinarité des soins et traitements sont le reflet de la gravité et de l'impact sur le corps humain de l'infection sévère à *Plasmodium*.

1.6 Moyens de protection des populations contre le parasite

La baisse du nombre de décès dus au paludisme est l'un des challenges majeurs de l'OMS. Pour cela, il existe deux angles pour empêcher l'infection par le parasite : la lutte contre le vecteur et la chimioprophylaxie.

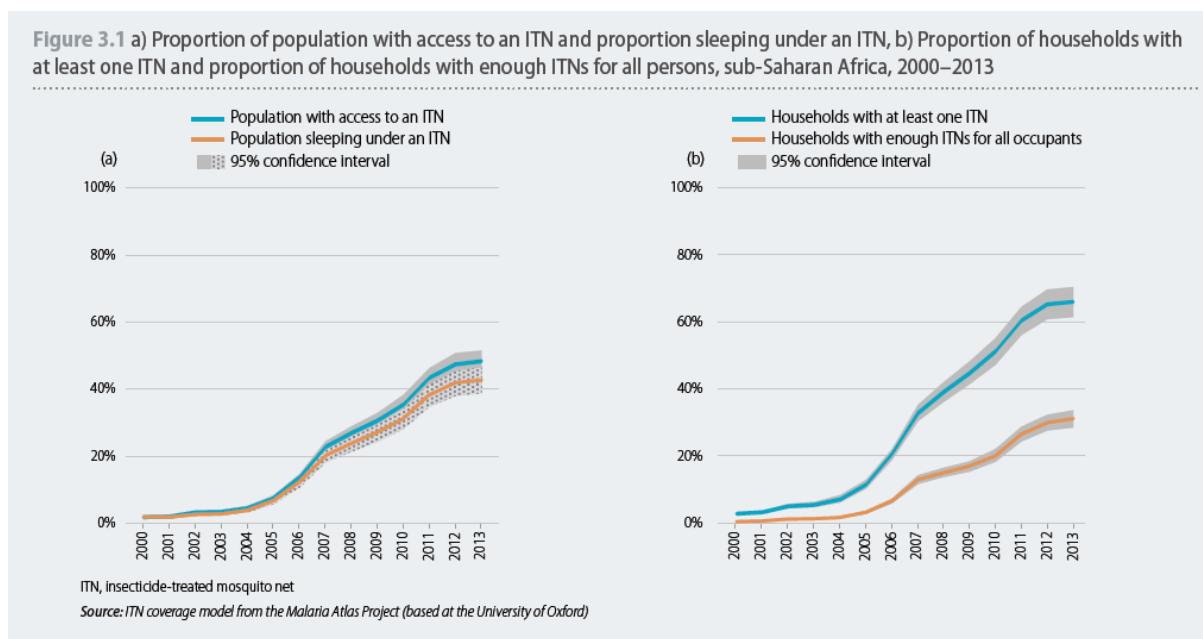
1.6.1 Lutte contre le vecteur

La lutte contre le vecteur se compose de deux volets : l'utilisation de moustiquaires imprégnées et la désinsectisation.

1.6.1.1 Les moustiquaires imprégnées

Grâce à l'aide d'institutions publiques et privées, des moustiquaires imprégnées sont distribuées gratuitement ou à faible coût aux populations des zones endémiques (73). En Afrique sub-saharienne, entre 2012 et 2014, un total de 427 millions de moustiquaires a été délivré. L'OMS recommande l'utilisation de moustiquaires à longue durée de vie, à raison d'une moustiquaire pour deux personnes, qui doivent être testées localement pour garantir l'efficacité et la solidité du produit. La problématique actuelle n'est plus la distribution de moustiquaires mais la bonne répartition et le bon usage. Il a été observé, qu'entre 2004 et 2013, le nombre de famille possédant au moins une moustiquaire a augmenté de 5% à 67%,

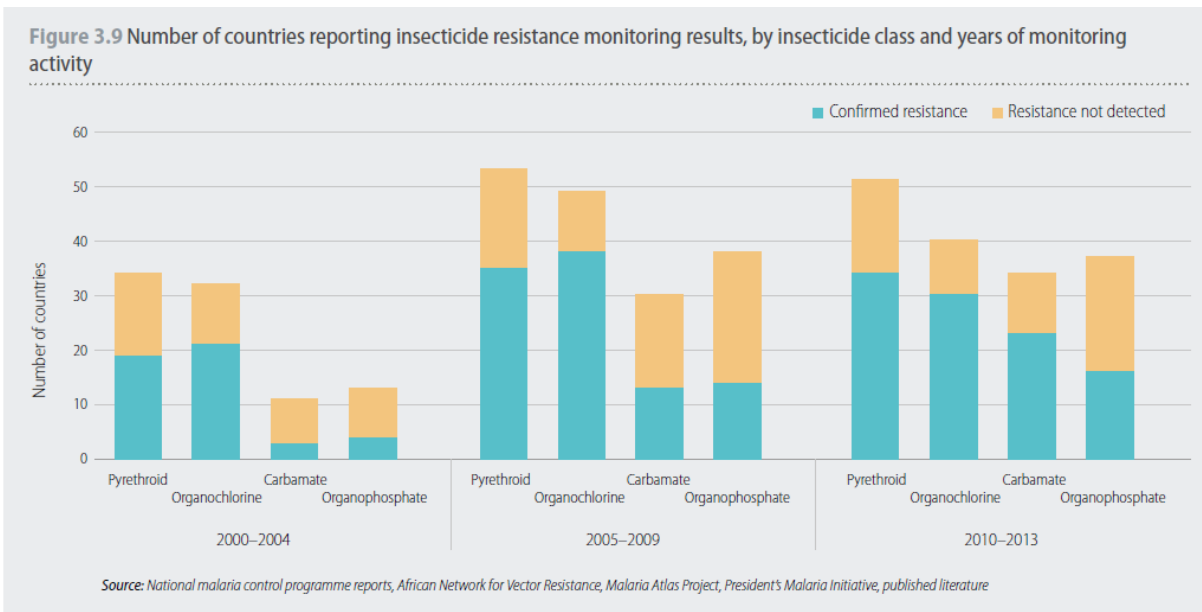
cependant en 2013 seulement 29% des familles avaient assez de moustiquaires pour protéger tous ses membres (Graphiques 1 et 2). Bien souvent, la capacité d'accueil de la moustiquaire n'est pas respectée mettant en péril son efficacité (9,74). Ainsi, il est important d'ajuster le nombre de moustiquaires au nombre effectif de membres de la famille.



Graphiques 1 et 2 : 1) Proportion de la population avec accès à une moustiquaire imprégnée et proportion de la population dormant sous une moustiquaire imprégnée ; 2) Nombre de famille avec au moins une moustiquaire imprégnée et nombre de famille avec assez de moustiquaire pour tous les membres (9)

1.6.1.2 La désinsectisation

La lutte contre les larves d'anophèle est très répandue dans les zones endémiques. Les insecticides utilisés appartiennent à quatre familles : les pyréthrinoïdes, les organochlorés, les carbamates et les organophosphorés (75). L'OMS recommande de traiter au moins 80% des habitations et des structures lors de chaque campagne de désinsectisation. L'insecticide utilisé doit être changé tous les ans pour préserver l'efficacité des composés. Les dérivés pyréthrinoïdes sont les plus utilisés cependant de gros problèmes de résistance se posent pour cette classe d'insecticides. En effet, les pyréthrinoïdes sont les plus répandus que ce soit sur les moustiquaires imprégnées ou pendant les campagnes de désinsectisation. Un programme, lancé par l'OMS, permet de surveiller mais aussi de mettre en place des stratégies de lutte contre les résistances. Depuis les années 2000, les taux de résistances aux insecticides ne cessent d'augmenter mettant en péril tout le programme de lutte mondiale contre le paludisme (Graphique 3) (9,74).



Graphique 3 : Nombre de pays faisant face aux résistances par classe d'insecticides et par années (9).

Face à cette menace, des initiatives internationales se mettent en place pour développer de nouveaux outils, de nouvelles technologies de lutte anti-vectorielle mais aussi pour diminuer le temps entre l'élaboration et la mise sur le marché. Des études ont été menées sur la modification génétique du patrimoine d'*Anopheles stephensi* dans le but de le rendre résistant au parasite. Les travaux ont ciblés une protéine AKT impliquée dans différents mécanismes cellulaires, surtout au niveau de l'intestin moyen. En augmentant son expression, il a été observé une résistance au parasite en empêchant son développement dans le moustique (76). Bien que les résultats en laboratoire soient intéressants, aucune expérience à l'extérieur n'a été menée pour le moment. D'un autre côté, des initiatives régionales sont lancées pour favoriser l'acquisition de connaissances et de moyens de lutte contre les résistances notamment le développement de rotation d'insecticides (77).

1.6.2 La lutte contre le parasite

On peut différencier deux stratégies de lutte contre le parasite : celle destinée aux populations voyageant des zones non-endémiques aux zones endémiques, la chimioprophylaxie, et celle destinées aux populations à risque dans les zones endémiques, la chimioprévention.

La chimioprophylaxie est définie comme étant l'administration d'un traitement dont la

concentration sanguine est suffisante pour inhiber le développement du parasite au stade pré-érythrocytaire ou érythrocytaire pendant la période à risque (78). Contrairement à la chimioprophylaxie, la chimioprévention consiste à administrer un traitement anti-malarique à dose curative, à une population ciblée, pendant un temps défini, que le sujet soit infecté ou sain (79).

1.6.2.1 La chimioprophylaxie du voyageur

La chimioprophylaxie du voyageur doit toujours être associée à des mesures de protection contre les piqûres de moustiques (insecticides sur les parties découvertes du corps, port de vêtements longs dès le coucher du soleil, utilisation de moustiquaires imprégnées). Le choix de la molécule thérapeutique utilisée dépend de la destination (résistance du parasite aux thérapeutiques), des modalités de voyage (durée, zones rurales ou urbaines, saison) et de l'historique médical de la personne. Il existe cinq médicaments utilisables en prévention du paludisme : la chloroquine, l'association chloroquine-proguanil, l'association atovaquone-proguanil, la méfloquine et la doxycycline (80).

La chloroquine, comme décrit précédemment, est une 4-aminoquinoléine. Le traitement doit être débuté le jour de l'arrivée en zone impaludée et poursuivi quatre semaines après le retour. Pour les personnes pesant plus de 50 kg, la dose est de 100 mg/jour. Pour les personnes de moins de 50 kg et les enfants, la posologie est de 1,5 mg/kg/jour. Les effets indésirables sont rares en prophylaxie (prurit, éruptions cutanées lichénoïdes, pigmentation ardoisée des ongles et des muqueuses lentement réversible).

L'association chloroquine-proguanil est réservée aux personnes de plus de 15 ans et pesant au moins 50 kg. L'administration commence le jour du départ et sera à poursuivre 4 semaines après le retour à la posologie de 1 comprimé/jour soit 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil.

L'association atovaquone-proguanil est composée d'une hydroxynaphtoquinone (inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale du parasite) et d'un anti-paludéen antifolinique (Figure 14). Le traitement est à débiter dès le premier jour en zone impaludée et poursuivi une semaine après le retour. La posologie est de 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil par jour pour les personnes de plus de 40 kg. Une forme pédiatrique existe sous forme de comprimés dosés à 62,5mg d'atovaquone et 25mg de proguanil. Pour les enfants de plus de 31 kg, la posologie sera de trois comprimés/jour, pour ceux de plus de 21 kg de deux

comprimés/jour et pour ceux de plus de 11 kg de un comprimé/jour. Les comprimés doivent être administrés lors des repas (surtout lors de repas riches en graisses) pour favoriser l'absorption. Les effets indésirables sont fréquents : éruptions cutanées, nausées, douleurs abdominales, diarrhées.

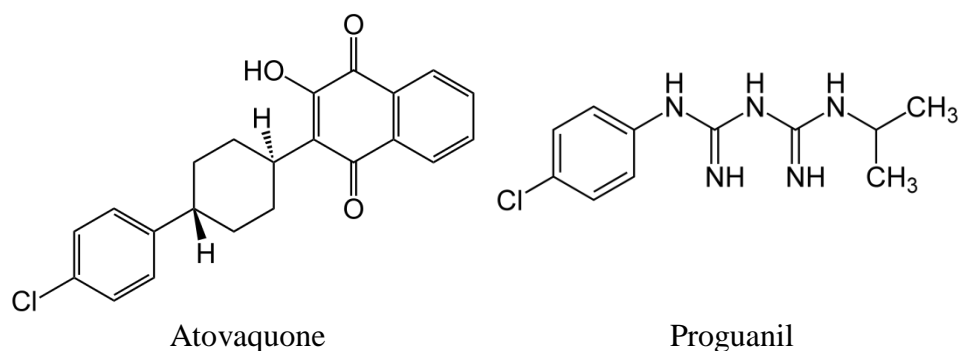


Figure 14 : Structure chimique de l'atovaquone et du proguanil (25)

La méfloquine est une 4-méthanolquinoléine (Figure 15). La prise doit au minimum être débutée une semaine avant le départ pour évaluer la tolérance. L'idéal serait d'effectuer trois prises pour observer la survenue d'effets indésirables tardifs. Ils se manifestent par des troubles neurologiques (anxiété, dépression, troubles du comportement, convulsions, confusion mentale, idées suicidaires), une fatigue inexplicée, des céphalées ou des insomnies qui entraînent l'arrêt du traitement. Elle est contre-indiquée chez toute personne ayant des antécédents de convulsions, d'épisodes dépressifs majeurs ou en cours. La posologie est de 250 mg par semaine pour les personnes de plus de 45 kg et doit être poursuivie trois semaines après le retour. Chez les enfants, la dose est de 5 mg/kg/semaine, cependant il n'existe qu'une forme galénique, des comprimés quadrisécables, non adaptée pour les enfants de moins de 15 kg.

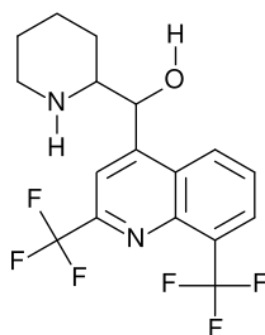


Figure 15 : Structure chimique de la méfloquine (25)

La doxycycline est un antibiotique à diffusion intracellulaire de la famille des cyclines à large spectre d'action (Figure 16). La doxycycline inhibe la synthèse protéique par interférence dans le fonctionnement de l'apicoplaste du parasite (81). Le traitement est à

débuter le jour de l'arrivée et poursuivi quatre semaines après le retour. La posologie est de 100 mg/jour chez les sujets de plus de 40 kg, et de 50 mg/jour chez les sujets de moins de 40 kg. La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'email dentaire ; à partir du second trimestre de grossesse à cause du risque pour le fœtus de coloration des dents de lait et en cas de traitement par rétinoïdes par voie orale (phototoxicité). Les effets digestifs sont fréquents (nausées, gastralgies, vomissements, diarrhées) mais aussi cutanées avec des photosensibilisations. De ce fait, il est recommandé de prendre la doxycycline le soir au cours du repas au moins une heure avant le coucher.

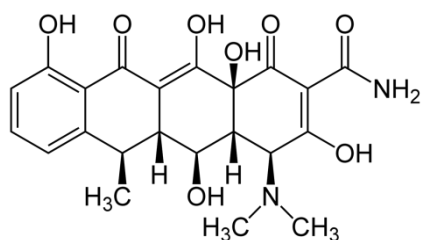


Figure 16 : Structure chimique de la doxycycline (25)

Malgré les traitements, la protection n'est pas totale. Les résistances des parasites aux traitements prophylactiques, les problèmes d'observance ou encore, le manque d'efficacité sur les formes hépatiques de *P. ovale* et *P. vivax* sont à l'origine de l'échec de la prévention (82). Toute fièvre de retour d'une zone endémique doit amener à consulter le plus rapidement possible.

Tableau récapitulatif des traitements de chimioprophylaxie du voyageur :

Molécules utilisée en chimioprophylaxie du voyageur	Posologies et modalités de prise	Effets indésirables	Contre-indications
Chloroquine	100 mg/jour pour les personnes de plus de 50 kg 1,5 mg/kg/jour pour les personnes de moins de 50 kg A débiter le jour de l'arrivée et jusqu'à 4 semaines après le retour	Prurit, éruptions cutanées lichénoïdes, pigmentation ardoisée des ongles et muqueuses	Hypersensibilité au produit
Chloroquine - Proguanil	Réservé aux personnes de plus de 15 ans et 50 kg : 100 mg/jour de chloroquine et 200 mg/jour de proguanil A débiter le jour de l'arrivée et jusqu'à 4 semaines après le retour	Effets indésirables de la chloroquine plus ceux du proguanil : troubles digestifs	Hypersensibilité à un des produits
Atovaquone - Proguanil	250 mg/jour d'atovaquone et 100 mg/jour de proguanil pour les personnes de plus de 40 kg. Forme pédiatrique pour les enfants de plus de 11 kg. A débiter le jour de l'arrivée et jusqu'à 1 semaine après le retour	Eruptions cutanées, nausées, douleurs abdominales, diarrhée	Hypersensibilité à un des produits
Méfloquine	250 mg/semaine pour les personnes de plus de 45 kg. Pour les enfants : 5 mg/kg/semaine (non adapté si moins de 15 kg) A débiter au moins 1 semaine avant le départ et jusqu'à 3 semaines après le retour	Troubles neurologiques, fatigue inexplicquée, céphalées, insomnies	Hypersensibilité au produit, antécédents de convulsions, de dépression majeure ou en cours
Doxycycline	100 mg/jour pour les personnes de plus de 40 kg, 50 mg/jour si moins de 40 kg A débiter le jour de l'arrivée et jusqu'à 4 semaines après le retour	Troubles digestifs, phototoxicité	Hypersensibilité au produit, enfants de moins de 8 ans, 3 ^{ème} trimestre de grossesse

1.6.2.2 La chimioprévention des personnes à risque en zone endémique

Toute la problématique d'une chimioprévention dans une zone endémique est de protéger une population sans impacter l'émergence de résistances. Une distribution à large échelle de molécules antipaludiques risquerait de compromettre l'efficacité des traitements curatifs, notamment celle des dérivés de l'artémisinine. C'est pourquoi les chimiopréventions en zones endémiques ne concernent que les personnes dont l'infection à *Plasmodium* mettrait en péril leur vie.

Il existe trois stratégies de chimioprévention en zone endémique visant deux populations à risque : la première pour les femmes enceintes, la seconde pour les nourrissons et la dernière pour les enfants de moins de cinq ans.

Chez la femme enceinte, en zone endémique, la transmission de la mère au fœtus peut être fatale. C'est pourquoi, il a été mis en place un programme de prophylaxie intermittente pour limiter la transmission materno-fœtale mais aussi la survenue d'accès palustre pouvant avoir une conséquence mortelle pour le fœtus comme pour la mère. La prophylaxie consiste en une administration par mois d'une dose de sulfadoxine-pyriméthamine (1500 mg/750 mg) à partir du second trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement. Ce programme a été mis en place dans 34 pays d'Afrique sub-saharienne. La proportion de femmes enceintes recevant la prophylaxie a nettement augmenté entre 2000 et 2007 mais aujourd'hui cette proportion stagne du fait du manque d'information des équipes soignantes suivant les femmes lors des consultations prénatales (9,83).

Le deuxième programme de chimioprévention concerne les nourrissons (de 10 semaines à 12 mois). Il consiste en une seule administration de l'association sulfadoxine-pyriméthamine effectuée lors des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Cette dose unique permet une protection partielle contre l'accès palustre et réduit la sévérité de l'infection. Depuis la mise en place du programme, en 2010, seul un pays, le Burkina Faso, l'a adopté cependant il ne l'a pas encore mis en place. Les raisons de ce développement lent ne sont pas clairement connues mais la complexité et le nombre de programmes de santé en sont peut être la cause (9,84).

Le dernier programme de chimioprophylaxie en zone endémique est la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants âgés de 3 mois à 5 ans qui sera développée dans la seconde partie de cette thèse.

1.6.2.3 Le premier vaccin contre le paludisme : le Mosquirix®

En juillet 2015, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a rendu un avis favorable pour un vaccin contre le paludisme à *P. falciparum* et l'hépatite B, destinés aux enfants de 6 semaines à 17 mois en zones endémiques, développé en partenariat par GlaxoSmithKline (GSK) et la Malaria Vaccine Initiative (MVI), une organisation humanitaire. Ce vaccin recombiné contient deux antigènes : une protéine de surface du sporozoïte de *P. falciparum* fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (RTS) et la protéine de surface HBs de l'hépatite B. Le vaccin nécessite l'injection de 4 doses à un mois d'intervalle pour les trois premières puis la dernière 18 mois après l'administration de la troisième. Lors d'une vaste étude réalisée dans sept pays africains de haute transmission du paludisme, il a été montré que le vaccin offre une protection modeste contre *P. falciparum* dans les 12 mois suivant la vaccination : il prévient le premier épisode clinique chez 56% des enfants de 5 à 17 mois et chez 31% des enfants de 6 à 12 semaines (85). Le vaccin ne sera pas commercialisé dans l'Union Européenne mais uniquement dans les pays de haute transmission du paludisme à *P. falciparum*. L'OMS, via son Comité de pilotage de lutte antipaludique (MPAC), associé au Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE), a publié dans son rapport annuel sur le paludisme, une recommandation pour la mise en œuvre de projets pilotes autour de ce vaccin dans le but de le développer dans les zones endémiques (85,86).

2 La chimioprévention du paludisme saisonnier

La croissance des populations africaines est en pleine expansion. Selon l'UNICEF, d'ici 2050, le continent africain abritera un quart de la population mondiale et 40% des enfants de moins de 5 ans. Aujourd'hui, la moitié de la mortalité infantile est concentrée sur ce continent et si rien n'est fait pour préserver leur vie, ce taux pourrait passer à 70% en 2050 (87). En plus du taux élevé de mortalité due au paludisme, celui-ci est responsable d'absentéismes répétés et de retards scolaires en cas de séquelles neurologiques dues à la maladie. La démographie est forte mais les freins rencontrés lors de la scolarité ralentissent la croissance économique. D'où le besoin de développer des programmes de protection des enfants de moins de 5 ans.

On estime qu'il y a 39 millions d'enfants de moins de 5 ans vivants dans les régions saharienne et subsaharienne. Chaque année, 33,7 millions d'accès palustres chez ces enfants sont déclarés et 83% des décès dus au paludisme sur le territoire africain, en 2015, étaient ceux d'enfants de moins de 5 ans.

A cette mortalité s'ajoute d'autres problématiques, notamment les résistances aux traitements curatifs, les difficultés d'accès aux soins et leur coût important (en moyenne 300 millions de dollars US sont nécessaires chaque année pour la prise en charge des cas de paludisme dans les pays d'Afrique saharienne et subsaharienne) (13). Il était urgent de trouver un moyen de prévenir l'infection. Dans ces régions, les pics de transmission sont les plus forts pendant ou juste après la saison des pluies (de juin-juillet à octobre-novembre). D'où l'idée de développer une stratégie de protection périodique et non continue. Mais est-elle sans danger ?

Des premières études réalisées dans les années 50 de protection de population par des molécules thérapeutiques ont eu des conséquences dramatiques dans l'émergence de résistances. De nos jours, le management de celles-ci représente un enjeu primordial dans l'efficacité des traitements curatifs du paludisme, notamment celle des dérivés de l'artémisinine. Toute la problématique d'une chimioprévention repose sur l'équilibre entre l'efficacité de la protection et l'émergence de résistance.

Un autre challenge dans le développement d'une telle stratégie est l'accès aux populations les plus éloignées. Sur le continent africain, 63% de la population vit en milieu rural souvent loin des infrastructures sanitaires et difficiles d'accès. Il est donc nécessaire d'avoir des moyens humains, matériels et financiers suffisants pour une distribution des campagnes dans les zones touchées par le paludisme. Face à des pays déjà en grande difficulté financière et dont les systèmes de santé sont mal organisés au niveau territorial, un tel projet est-il réalisable ?

C'est dans ce contexte géographique, épidémiologique et démographique que les scientifiques ont lancé des recherches dans le but de développer une stratégie de chimioprévention des enfants de moins de 5 ans dans les zones où le paludisme a une saisonnalité.

2.1 Les premières expériences de chimioprévention

Dans les années 50 et 60, des expériences de prévention à large échelle ont été réalisées. Ce sont les premiers programmes de lutte contre le paludisme qui utilisent la chimioprévention. Avant, les insecticides étaient le seul moyen de protection. Cependant, ces études n'ont abouti à aucune stratégie à long terme.

La première a été menée dans les années 50 par David Clyde en Tanzanie. La pyriméthamine était administrée mensuellement aux habitants d'un village et le nombre d'infection à *P. falciparum* était répertorié. Au début de la campagne, les résultats étaient sans appel : aucun accès palustre. Cependant dès le troisième mois, il a été observé de nouveaux cas : 8% de la population traitée. Au bout du cinquième mois, la proportion a augmenté à 37%. Cet échec a amené les scientifiques à augmenter la fréquence d'administration de la pyriméthamine à une dose par semaine ce qui a été désastreux avec plus de 50% des *P. falciparum* résistants à la molécule au bout d'un an. Cette situation a permis de mettre en évidence l'importance de la pression médicamenteuse dans le développement des résistances. En effet, le même schéma a été observé avec la chloroquine et l'apparition de la chloroquinorésistance. L'utilisation d'une seule molécule thérapeutique en prévention aboutit à la réduction de l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de l'infection à *Plasmodium* (88,89).

Une seconde tentative, dans les années 60, en Amérique du Sud, a soulevé d'autres problèmes : la couverture et l'observance thérapeutique. Un programme de distribution de sel chloroquiné fut lancé en 1961 sur une zone rurale de 110 000 km² concernant 48 500 habitants. Le sel était distribué aux populations à la place du sel traditionnel. Des cas de résistances à la chloroquine ont été reportés une année après le début des opérations forçant la reprise des pulvérisations d'insecticides dans les habitations. Mais d'autres problèmes furent rencontrés. En effet, la distribution n'était pas identique géographiquement, certains villages par les difficultés d'accès furent isolés du programme créant des zones réservoir pour le parasite. Mais le problème majeur fut l'observance. Le sel chloroquiné était moins apprécié

que le sel classique et des effets indésirables cutanés de type dermatite photo-allergique ont alors endigué le succès de la campagne. Les doses absorbées étaient bien souvent en dessous du niveau requis pour obtenir une efficacité optimale mais suffisantes pour développer des résistances à la chloroquine. Cette expérience a démontré qu'il était impossible, dans le cas du paludisme, de traiter en prévention, toute la population car aucun contrôle des doses ingérées ne peut être réalisé à cette échelle. L'organisation de la distribution des moyens de protection est aussi un souci majeur étant donné les reliefs géographiques et démographiques imposant des ressources économiques importantes (90).

Aucun autre programme n'a été mis en place après ces premiers échecs mais les résistances ont continué de s'étendre à cause de l'utilisation massive en curatif jusqu'à l'arrivée en 2005 des dérivés de l'artémisinine qui ont freiné cette expansion (89). Le concept de chimioprévention n'a pas pour autant été abandonné et dans les années 2000, des études à large échelle ont repris mais cette fois-ci, en tenant compte des erreurs du passé.

2.2 Les recherches sur le traitement préventif intermittent de l'enfant

Entre 2006 et 2011, sept grandes études utilisant le traitement préventif intermittent chez l'enfant comme prévention primaire du paludisme ont eu lieu en Afrique (Burkina Faso, Sénégal, Gambie, Ghana et Mali), regroupant 12 589 participants. Les critères d'évaluations de ces études avec un contrôle contre placebo étaient le nombre d'accès palustre, la survenue d'infection sévère et la parasitémie.

Plusieurs associations thérapeutiques et schémas d'administration ont été étudiés :

- l'association sulfadoxine – pyriméthamine, à la dose de 25 mg/kg de sulfadoxine et 1,25 mg/kg de pyriméthamine, a été administrée selon un schéma d'une première prise puis d'une seconde 8 semaines plus tard, ou dans une autre étude suivant une administration bimensuelle pendant 6 mois (91,92).
- l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine (de 7,8 à 14 mg/kg/dose) à une administration par mois pendant la saison de haute transmission (93–95).
- l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus artésunate (4 mg/kg) administrée une fois par mois pendant 3 mois (96).
- l'association artésunate (4 mg/kg) et amodiaquine (10 mg/kg) administrée mensuellement ou bimensuellement (92,97).

Sur l'ensemble des interventions, trois quart des épisodes palustres ont pu être évités, se traduisant par une réduction de leur nombre, allant de 43% dans une étude (91) à 86% pour une autre (96). Ses variations pourraient être expliquées par des différences dans l'efficacité des thérapeutiques choisies, mais aussi par des fluctuations dans la transmission et la résistance, au niveau local, du parasite ou encore dans les modalités de mise en œuvre des études. Il est cependant difficile de définir l'impact de ces facteurs sur les résultats (98).

Comme pour le nombre d'accès palustre, les résultats observés pour la survenue d'infection sévère et la parasitémie sont identiques avec toujours les mêmes variations.

La durée d'observation après la dernière administration a été pour trois études d'une durée de 12 à 24 mois contrairement à 6 mois pour les autres. Cette période supplémentaire montre qu'après arrêt des traitements, il n'y a pas de rebond du paludisme chez les jeunes enfants. Les traitements intermittents du paludisme permettent une diminution de l'incidence du paludisme lors des saisons de haute transmission sans modifier l'incidence du paludisme en dehors de cette période.

Les différentes thérapeutiques proposées se sont révélées efficaces, cependant, dans la littérature scientifique, l'association sulfadoxine-pyriméthamine plus amodiaquine est la plus étudiée bien qu'elle n'ait jamais été testée face à un autre traitement alternatif.

Ces études ont toutes été conduites dans la région de l'Afrique de l'Ouest où *P. falciparum* est l'espèce prédominante et la transmission est la plus élevée lors de la saison des pluies. Dans ces mêmes conditions climatiques et épidémiologiques, le traitement intermittent peut être appliqué dans une autre région.

2.3 La mise en place du programme de chimioprévention du paludisme saisonnier

La chimioprévention du paludisme saisonnier est définie par l'OMS comme étant « une administration intermittente de traitements complets par un médicament antipaludique au cours de la saison de haute transmission du paludisme pour éviter la maladie, l'objectif étant de maintenir des concentrations thérapeutiques de médicament antipaludique dans le sang pendant la période où le risque de contracter le paludisme est le plus élevé » (99). Ce nouveau programme d'intervention pour la lutte contre le paludisme a été ajouté en 2012 à d'autres interventions essentielles promues par l'OMS : l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides, la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent, l'accès rapide aux tests de diagnostic, et les programmes ciblant une population à risque, le traitement intermittent pendant la grossesse et le traitement préventif intermittent du nourrisson. Ce

changement de stratégie d'une approche unique en toute situation vers des stratégies ciblant des populations spécifiques et/ou des zones géographiques précises est la conséquence de l'évolution des connaissances dans le domaine de l'épidémiologie.

2.3.1 Les recommandations stratégiques de l'OMS pour la chimioprévention du paludisme saisonnier

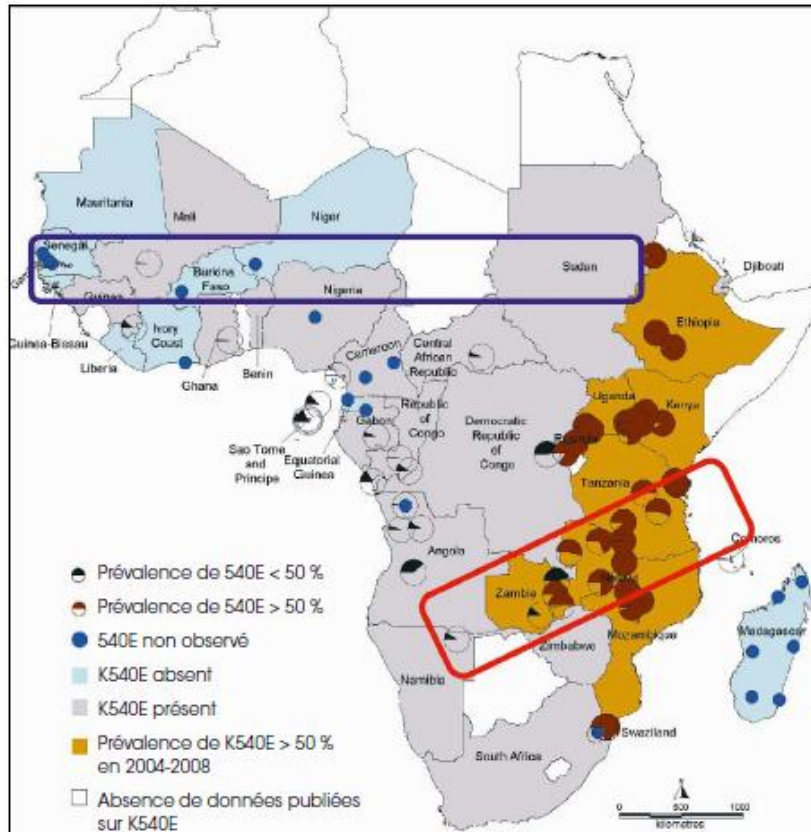
La chimioprévention consiste en un traitement complet par l'association amodiaquine et sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de 3 à 59 mois à intervalles réguliers d'un mois du début de la saison de haute transmission et pour une durée maximale de quatre mois.

Ces recommandations ont été basées sur les sept études précédemment citées. Le traitement antipaludique choisi dans ce programme est l'association amodiaquine et sulfadoxine-pyriméthamine, du fait de l'efficacité, de la sécurité d'emploi, du faible coût, du risque limité de sélection de résistance contrairement à la monothérapie, et de l'absence de données suffisantes sur d'autres schémas thérapeutiques. Un autre point était d'épargner les dérivés d'artémisinine pour minimiser le risque d'apparition de résistances. Ces dérivés sont réservés au traitement de l'accès palustre. La chimioprévention du paludisme saisonnier est préconisée dans les sous-régions du Sahel car :

- la transmission du paludisme et la majorité des cas cliniques surviennent lors de la saison des pluies (soit quatre mois environ),
- le taux d'atteinte clinique est de plus de 10 cas de paludisme pour 100 enfants âgés de 3 à 59 mois au cours de cette saison et,
- l'efficacité de l'association amodiaquine et sulfadoxine-pyriméthamine est de plus de 90% (Carte 4) (100).

Cette dernière condition limite l'extension du programme sur le continent africain. En effet, dans les pays d'Afrique australe et orientale, même si le profil de transmission est adapté à la chimioprévention, la présence de haute résistance de *P. falciparum* à l'amodiaquine ou sulfadoxine-pyriméthamine empêche la réalisation d'un tel programme.

Ces conditions limitent l'application de la chimioprévention du paludisme saisonnier aux régions sahariennes et subsahariennes ce qui représenterait 25 millions d'enfants de 3 mois à 5 ans à traiter chaque année (100).



Légende

- Zones appropriées pour la CPS (faible prévalence de la mutation K540E).
- Bien que ces zones soient potentiellement appropriées pour la CPS, au regard du profil de transmission du paludisme, les recherches ont montré que la prévalence de la mutation K540E y est élevée. Par conséquent, l'administration de SP + AQ n'est pas recommandée (Cairns *et al.*, *Nature*, 2012).

Carte 4 : Zones éligibles à la chimioprévention du paludisme saisonnier selon l'efficacité de l'association amodiaquine et sulfadoxine-pyriméthamine (100)

L'administration se fait dès le début de la période de haute transmission (soit de juin-juillet à octobre-novembre), à intervalle d'un mois et pour une durée de quatre mois maximum. Chaque mois constitue un cycle dont l'administration se déroule les trois premiers jours (Schéma 1).

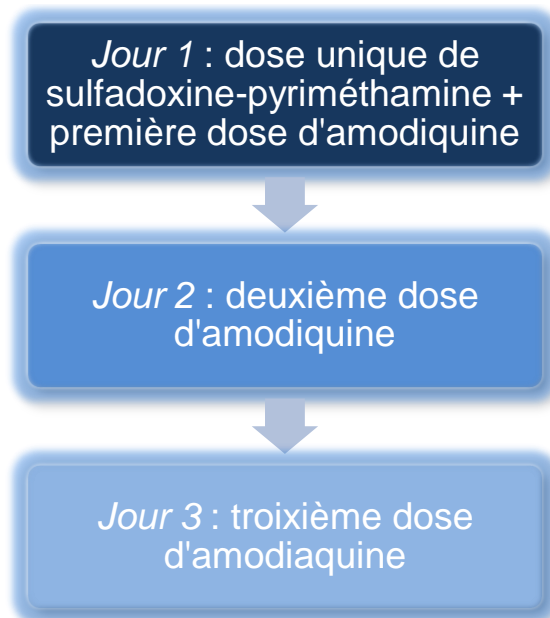


Schéma 1 : Cycle d'administration d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine

L'administration se fait selon deux groupes posologiques définis par tranche d'âge : les enfants de moins de 12 mois et les enfants de 12 à 59 mois :

- ▶ Pour les enfants de moins de 12 mois : la posologie est un demi-comprimé dosé à 153 mg d'amodiaquine une fois par jour, pendant trois jours et, une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine à un demi comprimé de 500/25 mg,
- ▶ Pour les enfants de 12 à 59 mois : la posologie est de un comprimé dosé à 153 mg d'amodiaquine une fois par jour, pendant trois jours et, une dose unique de sulfadoxine-pyriméthamine à un comprimé de 500/25 mg.

Les doses du jour 1 sont administrées par un agent de santé qui va alors expliquer la technique d'administration (pilage des comprimés et dilution dans un verre d'eau potable) aux parents ou tuteur qui administreront les doses du jour 2 et 3. L'agent de santé leur remet donc les doses et si nécessaire, une bouteille d'eau potable et un gobelet.

Si un enfant n'a pas reçu la dose lors du premier jour, il doit se rendre accompagné d'un de ces parents ou du tuteur au centre de santé dans le plus bref délai pour recevoir les doses. Si un enfant manque un cycle d'administration, il pourra participer au cycle suivant (100).

Il y a des contre-indications à la chimioprévention du paludisme saisonnier, qui sont à respecter. Elle ne doit pas être dispensée :

- à un enfant atteint d'une maladie aiguë grave, ou dans le cas où la voie orale est impossible,
- à un enfant séropositif pour le VIH et prenant du co-trimoxazole (interaction médicamenteuse avec le traitement de chimioprévention),
- à un enfant ayant eu une dose d'amodiaquine ou de sulfadoxine-pyriméthamine dans le mois précédent (risque de surdosage),
- à un enfant allergique à une des deux thérapeutiques utilisées.

D'autres précautions sont à prendre en compte, notamment, en cas d'infection à *P. falciparum* après la chimioprévention, le traitement de l'accès ne doit pas comporter d'amodiaquine ni de sulfadoxine-pyriméthamine à cause d'un risque de surdosage. Le deuxième point d'attention se situe lors de l'adoption du programme, celui-ci ne peut pas être mis en place en même temps que le traitement préventif intermittent du nourrisson au risque de créer une pression thérapeutique trop forte sur le parasite avec résurgence de résistance. En effet, les deux programmes utilisent l'association sulfadoxine-pyriméthamine.

2.3.2 L'adoption et la planification de la chimioprévention du paludisme saisonnier au niveau national

En cas d'adoption de la chimioprévention du paludisme saisonnier, celle-ci doit faire partie intégrante du programme de lutte contre le paludisme. En effet, cette nouvelle stratégie est complémentaire aux mesures déjà existantes (l'utilisation de moustiquaires imprégnées, la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides,...) et doit être mise en œuvre en même temps (95,101). Pour cela, il est nécessaire de travailler en amont avec les partenaires financiers et techniques, les autorités de santé régionales et locales, les institutions de santé, les autorités civiles locales et les organisations communautaires locales de santé pour collecter et analyser les données sur le paludisme et l'épidémiologie. Dans un même pays, la période de haute transmission du paludisme peut varier légèrement d'une région à une autre. De plus, il est important de connaître, le plus précisément possible, le nombre d'enfants à traiter et les catégories d'âges pour évaluer les besoins matériels, humains, financiers et médicamenteux. Une fois les informations compilées, la formation du personnel et la planification peuvent être amorcées. La formation doit avoir lieu à tous les niveaux, du niveau national au niveau communautaire, pour faciliter la compréhension des enjeux, la mobilisation et le bon fonctionnement. En réunissant tous les acteurs, il est alors possible de planifier les campagnes

d'administration. Il est conseillé de planifier ces actions sur plusieurs années pour observer des résultats significatifs (100).

Il existe deux systèmes d'administration : par les établissements de santé ou par des agents de santé communautaires. Lors d'une grande étude au Sénégal, il a été montré que le deuxième choix était le plus adapté à la situation géo-démographique du continent africain (100). Les zones de haute transmission sont bien souvent éloignées des centres urbains et difficiles d'accès lors des saisons de pluie, compliquant l'administration par les centres de soins. Il est alors nécessaire d'avoir des liens directs avec la population d'où l'intérêt des agents de santé communautaires. Cette proximité est aussi utile dans l'adhésion des habitants au programme. En effet, au-delà de l'administration des doses, ils ont aussi un rôle primordial dans l'explication du programme et des enjeux pour la santé auprès des parents et des tuteurs pour que ces derniers s'approprient la démarche puisque ce seront eux qui administreront les doses du jour 2 et 3.

Lors de l'étude au Sénégal, ces agents de santé communautaires ont fonctionné en binôme, dont un des deux sachant écrire. Ils ont été amenés à traiter entre 25 à 30 enfants par jour. Chaque administration devait être consignée par un formulaire et à la fin de chaque journée un rapport devait être déposé à l'infirmier en poste au centre de santé. Toutes ces informations collectées ont été transmises au médecin chef de district puis au responsable du programme national de lutte contre le paludisme. Cette campagne de chimioprévention du paludisme saisonnier a été couplée à l'administration de vitamine A et d'un médicament contre les parasitoses intestinales (albendazole) ce qui optimise le nombre nécessaire d'agents de santé et a permis un taux de couverture supérieur à 90% (100).

Cette étude a permis de mettre en évidence les points importants dans la mise en place de la chimioprévention du paludisme saisonnier :

- il est nécessaire d'avoir un système de santé fonctionnel et solide pour assurer la communication d'informations,
- les autorités sanitaires régionales et locales sont les piliers dans la réalisation d'un tel programme,
- la participation des membres de la communauté est importante dans l'instauration d'un lien de confiance avec les populations,
- l'optimisation des actions est primordiale dans l'observance des populations et le coût financier.

2.3.3 Suivi et évaluation de la chimioprévention du paludisme saisonnier au niveau national

L'appréciation de l'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier ne peut se faire sans une collecte de données et un suivi régulier à deux niveaux : au niveau des établissements de santé et au niveau communautaire.

Au niveau des établissements de santé, les données recueillies concernent la proportion de tests de diagnostic rapide réalisés, le nombre de cas notifiés, le nombre d'hospitalisation pour cause de paludisme grave, le nombre de décès toutes causes confondues et le nombre de décès dus au paludisme. Tous ces facteurs permettront sur plusieurs années d'évaluer l'impact de la nouvelle stratégie de protection sur l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans.

Au niveau communautaire, ce sont les agents de santé qui réalisent le suivi de la chimioprévention. Pour cela, il faut des outils simples et faciles d'utilisation pour optimiser le suivi et limiter les erreurs. Le suivi au niveau de la population est surtout important pour vérifier la bonne progression du programme : de la première administration jusqu'à la fin de la campagne d'administration.

A chaque cycle, une fiche d'administration doit être remplie consignant le nombre de doses reçues, le nombre de doses administrées, le nombre de doses restantes et les remarques s'il y en a (*Annexe 1*). A cette fiche est associée une carte de chimioprévention du paludisme saisonnier à chaque enfant avec les données permettant d'identifier l'enfant et l'avancée dans le cycle d'administration. Cette carte doit être conservée par les parents ou le tuteur et qui sera à présenter à l'agent de santé à chaque cycle (*Annexe 2*). Un rapport de fin de cycle pour chaque localité doit être rendu au centre référent où y paraîtront le nombre total d'enfants traités par tranche d'âge, ainsi que le nombre de traitements de chimioprévention administrés et d'infection, et le nombre d'enfants manquants. Les problèmes rencontrés pourront aussi y figurer (*Annexe 3*).

L'autre rôle important des agents de santé dans le suivi de la chimioprévention est la notification des effets indésirables. Un effet indésirable est défini comme étant « une réaction nocive et non voulue d'un médicament aux posologies normales d'utilisation chez l'Homme ou résultant d'un mésusage de médicaments ou de produits utilisés pour la prophylaxie, pour le diagnostic, pour traiter une maladie ou modifier une fonction organique ou physiologique. Un effet indésirable peut être prévisible ou non ».

Un effet indésirable est grave si « tout incident médical indésirable en réponse à un médicament qui, quelque soit sa dose :

- ▶ peut avoir une issue fatale,
- ▶ nécessite ou prolonge une hospitalisation,
- ▶ entraîne une invalidité ou une incapacité,
- ▶ entraîne des anomalies ou des malformations congénitales,
- ▶ provoque la mort ou,
- ▶ peut nécessiter une intervention pour empêcher une des issues mentionnées ci-dessus ».

Tout événement indésirable grave observé par un agent de santé doit être signalé à l'infirmière en poste qui le communiquera au médecin du district qui prendra les mesures nécessaires (*Annexe 4*). Les effets indésirables observés sous sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine sont bénins à modérés. Les effets indésirables associés à la prise de sulfadoxine-pyriméthamine sont des éruptions cutanées et des réactions locales au niveau des muqueuses. Dans de rares cas, une atteinte cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson) ou une hépatotoxicité sont possibles. Les effets indésirables associés à la prise d'amodiaquine sont des vomissements, des douleurs abdominales, une fièvre, des diarrhées, des démangeaisons, des céphalées et des éruptions cutanées. Dans de rares cas, une anémie aplasique ou une hépatotoxicité sont possibles (ces cas ont été observés lors d'une prise hebdomadaire d'amodiaquine et non mensuelle). Tous les effets indésirables doivent être consignés dans un formulaire spécifique et communiqués à l'établissement de santé avant la fin du cycle (100).

Les difficultés rencontrées au niveau communautaire sont le manque d'expérience des agents et l'ignorance d'effets indésirables considérés comme non liés aux médicaments ce qui entraîne des sous-notifications, d'où l'importance de la formation en amont.

Toutes ces données collectées permettront dans les années qui suivent d'évaluer l'efficacité de l'association sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine par des méthodes indirectes (évaluation de la prévalence de l'infection palustre) mais il est aussi important de suivre les résistances à ces molécules par le suivi de marqueurs moléculaires de résistance (les mutations *pf dhfr* 51, 59 et 108 sur le gène codant l'enzyme dihydrofolate réductase et, *pf dhps* 437 et 540 sur le gène codant l'enzyme dihydroptéroate synthétase sont les marqueurs pour la résistance à sulfadoxine-pyriméthamine et les mutations *pf crt* et *pf mdr1* codant pour un transporteur membranaire de la vacuole digestive et une P glyco-protéine sont les marqueurs pour la résistance à l'amodiaquine) (102–104).

Avec un tel programme de lutte contre le paludisme saisonnier chez les enfants de moins de cinq ans, l’OMS espère prévenir 75% des accès palustres dans cette tranche d’âge, ainsi que 75 % des accès palustres sévères. Mais quelles sont les avancées depuis 2012 ?

2.4 L’implantation de la chimioprévention du paludisme saisonnier

Lors de la publication du guide d’implantation de la chimioprévention du paludisme saisonnier en 2012, l’OMS a réuni 10 des 16 pays de la région du Sahel, dont le profil de transmission serait adapté au programme, pour leur exposer le protocole et les orienter vers cette stratégie de lutte. Cependant la mise en place est plus longue que prévue (105).

En effet, dans le rapport mondial du paludisme de 2014, seulement 6 pays sur 16 avaient adopté, en 2013, la chimioprévention du paludisme saisonnier dans leur politique nationale. Il s’agit du Tchad, du Mali, du Niger, du Sénégal et du Togo (9). En 2014, le gouvernement du Nigeria annonce un plan de lutte national contre la paludisme comprenant la pulvérisation intra-domiciliaire d’insecticides, la distribution à large échelle de moustiquaires imprégnées, la lutte contre les larves du vecteur *Anopheles* et la fortification des traitements intermittents contre le paludisme notamment chez la femme enceinte et les enfants de moins de 5 ans (106). Dans les mêmes conditions, le gouvernement malien incluent la chimioprévention du paludisme saisonnier dans sa politique nationale en 2014 (107). En 2015, le Ghana a adopté la nouvelle stratégie de lutte et a commencé son implantation dans les régions ouest du pays (108).

Le changement de politique de lutte prend du temps avant d’être effectif c’est pourquoi, de nombreuses initiatives sont prises par les organisations non gouvernementales pour mettre en place la chimioprévention du paludisme saisonnier.

The London School of Hygiene and Tropical Medicine en partenariat avec les équipes scientifiques et médicales locales ont rapporté l’implantation en 2014 de la chimioprévention au Burkina Faso, Tchad, Mali, Niger, Nigeria, Sénégal, Gambie, et Togo et ainsi que quatre autres pays qui sont en cours d’introduction : le Cameroun, la Guinée, la Guinée-Bissau et la Mauritanie.

L’organisation, Médecins sans frontière, est aussi très impliquée dans ce programme et a publié les résultats obtenus lors de la campagne au Niger de juillet à octobre 2013 qui a traité plus de 206 000 enfants âgés de 3 à 59 mois dans plus de 1045 villages. Le mode de distribution était différent suivant les régions : dans 179 établissements de santé ou lieux publics, dans 75 maisons de chefs de village et par 99 équipes allant directement chez les

habitants. En tout, 2000 agents de santé et 90 superviseurs étaient mobilisés. Les trois modes de distribution ont obtenu un taux de couverture de plus de 85% (109). En parallèle à cette campagne, deux autres ont été lancées en 2013 au Mali et au Tchad. Ces deux pays, n'ayant pas inclus en 2013 la chimioprévention dans leur politique nationale, la mise en place de ce projet a nécessité des négociations préalables avec les gouvernements respectifs. Sur l'année 2013, Médecins sans frontières a traité 735 000 enfants (110).

Dans l'état de Katsina au Nigéria, en 2013, 485 000 enfants ont reçu les traitements de chimioprévention grâce à l'intervention de l'association Malaria Consortium qui a développé le programme et formé 2800 agents de santé (111). Pour l'année 2015, Malaria Consortium a planifié d'étendre la chimioprévention à deux autres états du Nigéria ciblant 792 132 enfants (112). Ces opérations sont possibles grâce aux financements des institutions internationales comme UNICEF et UNITAID (organisation internationale d'achat de médicaments à destination des pays en voie de développement) mais aussi grâce aux fonds privés notamment The Bill & Melinda Gates Foundation très impliquée dans la lutte contre le paludisme (113).

Les efforts sont nombreux pour développer la chimioprévention du paludisme saisonnier mais restent limités à certaines régions et fonctionnent principalement par les actions des organisations non gouvernementales. Un espoir de voir s'étendre ce programme réside dans le nouveau système de financement du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, plus flexible et rapide dans l'accréditation des fonds (114). Pour être éligible, les gouvernements doivent incorporer des stratégies de lutte dans leur politique nationale notamment la chimioprévention et réaliser des plans d'action contre le paludisme. L'aide financière permettrait alors d'implanter cette stratégie sur tout le territoire et à long terme.

Le paludisme est à lui seul la cause de deux tiers des décès chez les enfants de moins de 5 ans. Pour autant, des efforts dans la lutte contre la maladie depuis les années 2000 ont permis de réduire le taux de mortalité de 58% ce qui représenterait 5,9 millions de vies d'enfants épargnées (13). Avec 90% des décès sur le continent africain, la chimioprévention du paludisme saisonnier est peut être un élément de réponse contre ce fléau. Ce programme lancé en 2012, et mis en place progressivement dans les pays de la région du Sahel commence un long combat.

3 L'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier

Utilisant des molécules thérapeutiques à visée prophylactique, cette nouvelle stratégie de lutte contre le paludisme destinée aux enfants de 3 à 59 mois a pour but de diminuer la mortalité. Mais quatre ans après son lancement quel est l'impact sur le parasite mais aussi sur l'homme et à plus grande échelle sur la société ?

3.1 L'impact sur le parasite

Dans plusieurs études, l'utilisation de molécules thérapeutiques dans le traitement ou la prévention du paludisme a mené à l'émergence de résistance. La première, citée précédemment, est celle de David Clyde, en Tanzanie, dans les années 50 où la pyriméthamine a été d'abord administrée mensuellement dans la prévention de l'infection à *P. falciparum*. Les résultats obtenus ont montré un taux d'échec de 8% dès le troisième mois de traitement et 37% dès le cinquième. Devant ces chiffres croissants, le schéma d'administration a été réduit à une fois par semaine ce qui a été catastrophique avec 50% d'échec au bout d'un an de traitement (88). L'évolution des résistances a été suivie pendant huit années au cours desquelles elles se sont étendues sur le territoire de manière circulaire. Le taux de résistance était de 25 à 40% dans un périmètre de 15 à 25 km, et de 3 à 15% dans un périmètre de 20 à 90 km. Au-delà de 90 km, les résistances étaient rares. Ce schéma, d'une émergence de résistance en réponse à une pression médicamenteuse et d'expansion rapide, est dû à une mutation d'un gène du parasite. En effet, 30 ans plus tard, grâce à l'avancée des techniques d'analyse moléculaire, il a été observé des mutations sur le gène codant pour l'enzyme dihydrofolate réductase. Ces mutations (*pfdhfr*) altèrent la forme de la cavité du site actif où les substrats et les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase se lient, réduisant ainsi l'affinité de liaison de ces molécules (102). Une simple mutation Ser→Asn sur le codon 108 confère une résistance modérée. L'addition d'une ou de deux mutations (triple mutant) suivantes Asn→Ile sur le codon 51 et Cys→Arg sur le codon 59 rend alors le parasite complètement résistant au traitement. Un dernier mutant a été observé en dehors du continent africain contenant deux ou trois des mutations citées au-dessus et une autre au niveau du codon 168 (Ile→Leu) ce qui aboutit à une résistance de très haut niveau (89). Ces études génétiques ont montré que le mécanisme de sélection des résistances se fait de manière graduelle résultant à des mutants super-résistants.

Le même schéma d'émergence a été observé avec la résistance à la sulfadoxine. Les mutations (*pfdhps*) ont lieu dans la cavité du site actif de la dihydroptéroate synthétase. Les codons 437 (Ala→Gly) et 540 (Lys→Glu) sont les plus fréquemment identifiés lors des cas de résistances sur le continent africain (103).

L'association des trois mutations *pfdhfr* et *pfdhps* sont responsables de l'échec thérapeutique dans le traitement curatif de l'accès palustre de sulfadoxine-pyriméthamine (115). Celles-ci apparaissent sous pression médicamenteuse localement et se diffusent rapidement.

Contrairement à la résistance aux anti-folates, la résistance à la chloroquine s'est révélée beaucoup plus complexe. En effet, cette dernière a été pour la première fois identifiée dans les années 50 au niveau des frontières entre le Panama et la Colombie ainsi qu'entre la Thaïlande et le Cambodge. De ces deux points, la chloroquino-résistance s'est lentement étendue pour arriver dans les années 90 sur le continent africain. Les mutations ont lieu principalement sur deux gènes : le premier encodant pour un transporteur membranaire de la vacuole digestive (*pfcr1*) et le second, le multiple drug resistance 1 gene (*pfmdr1*), encodant pour une protéine analogue des P-glycoprotéine PGh1. Par ces changements, la chloroquine est alors expulsée de la vacuole dans laquelle est exercée son activité antipaludique. Bien souvent une seule mutation sur ces gènes ne suffit pas pour acquérir la résistance. Plusieurs sont nécessaires, c'est pourquoi l'émergence se fait plus lentement (104). La chloroquine et l'amodiaquine font toutes les deux parties de la même famille chimique, les 4-aminoquinoléines. C'est pourquoi on peut s'attendre à une résistance croisée entre les deux molécules. Des études réalisées sur le continent africain ont affirmé cette théorie et mis en avant des mutations sur les deux gènes (*pfcr1* et *pfmdr1*) (116,117).

Dans la chimioprévention du paludisme saisonnier, la combinaison de trois principes actifs permet de diminuer le danger de l'émergence de résistances. Cependant, le risque zéro n'existe pas et une résistance au traitement prophylactique compromettrait tout le programme. L'OMS préconise d'ailleurs d'effectuer un suivi des marqueurs de résistance à ces molécules. En effet, le repérage précoce de résistance permettrait de les isoler et de préserver les autres zones géographiques non atteintes. Pour cela, les thérapeutiques concernées ne doivent plus être utilisées dans les zones à risque. Dans le cas de la chloroquino-résistance, des régions considérées comme totalement résistantes sont redevenues sensibles, après éviction de la chloroquine dans les schémas de prise en charge pendant plusieurs années (118). Même si on sait maintenant qu'il est possible d'inverser le processus des résistances, cela prend du temps ce qui pourrait être préjudiciable au programme de lutte contre le paludisme. Le suivi est donc primordial et les premiers résultats semblent pour le moment évincer toute résistance au

traitement.

Une étude réalisée entre 2008 et 2010, lors des campagnes de chimioprévention du paludisme saisonnier au Sénégal, a étudié la prévalence des marqueurs moléculaires de résistances aux médicaments. La quintuple mutation *pfdhfr* et *pfdhps* n'a pas été observée après les trois années de chimioprévention. L'analyse des mutations a révélé une augmentation de la mutation *pfmdr1* sur le codon 86 sans diminution de l'efficacité du traitement. Néanmoins, la prévalence absolue des marqueurs moléculaires de résistance était plus faible dans les zones de chimioprévention. Ceci s'explique par la diminution du nombre d'infection à *P. falciparum* dans les zones traitées (119).

Le suivi des marqueurs moléculaires de résistance doit être régulier et renforcé dans les zones où est déployée la chimioprévention du paludisme saisonnier.

3.2 L'impact sur l'Homme

L'objectif de la chimioprévention du paludisme saisonnier est de diminuer le nombre d'accès palustre. Cette problématique représente le premier impact sur les populations. Le second se situe sur l'immunité acquise. En effet, suite aux attaques répétées du parasite lors de l'enfance, les adultes ont alors une immunité contre le paludisme. Ce problème avait déjà été évoqué avant le lancement de la chimioprévention mais a-t-il un réel impact ?

3.2.1 *La chimioprévention et le paludisme*

Depuis 2013, l'organisation non gouvernementale, Médecins sans frontières, met en place au Niger le programme de chimioprévention du paludisme saisonnier pour les enfants de 3 à 59 mois et publie les résultats obtenus (120). La campagne a eu lieu entre juillet et novembre dans les mêmes districts. En 2013, 224 896 enfants ont participé au programme contre 477 059 en 2014. Cette différence peut s'expliquer par l'élargissement des zones traitées au sein même des districts et ainsi que l'influence d'enfants venant de régions extérieures. Ces chiffres constituent un premier problème. En effet, dans la planification des campagnes, le nombre d'enfants doit être estimé en se basant sur les données de recensement qui ne sont malheureusement pas à jour. Ceci s'est traduit par une estimation de 139 000 enfants éligibles à la chimioprévention en 2013 et de 447 550 enfants en 2014. Par un effort d'actualisation des données, l'écart entre l'estimation et le nombre réel s'est nettement amoindri en 2014. Ce problème a pour conséquence des taux de couverture de plus de 100%

dans certains cas et non représentatifs. Le *tableau 3* consigne le nombre d'enfants venus à chaque campagne de chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS). On peut remarquer un nombre plus faible pour le premier mois comparé aux trois autres. Il y a différents motifs expliquant cette mobilisation tardive : impossibilité pour les familles de se rendre au point de distribution, période concordant à un événement religieux ou par manque d'information.

Passage CPS	CPS 1	CPS 2	CPS 3	CPS 4
Population cible	447 550	447 550	447 550	447 550
Enfants vus	435 348	486 516	498 920	487 451
Enfants ayant reçu la CPS	430 999	480 101	491 722	477 625
Enfants exclus	3 945 (0.91 %)	6 415 (1.32%)	7 198 (1.44%)	10 826 (2.22%)
Effets indésirables	8 711 (2.02%)	11 625 (2.42%)	11 068 (2.26%)	9 254 (1.93%)
Couverture administrative	96.30 %	107.27%	109.87%	106.72%

Tableau 3 : Résultats des 4 passages de la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS)
(Source : Médecins sans frontières) (120)

Le nombre d'enfants exclus est en augmentation au cours de la campagne (de 0,91% à 2,22%) coïncidant avec le pic de transmission du paludisme au Niger (octobre-novembre). En 2013, le pourcentage d'enfants exclus le plus élevé a été observé lors du troisième passage ce qui traduit les variations de transmission au niveau régional et peut compliquer la planification de la chimioprévention. On peut constater également qu'il y a eu 42 338 effets indésirables notifiés ce qui concerne 2% des enfants ayant reçu le traitement sulfadoxine-pyriméthamine-amodiaquine. La nature de ces effets indésirables sera détaillée ultérieurement.

Avec des taux de couverture supérieur à 100%, il est impossible de tirer une conclusion de ses données. C'est pour cela que des enquêtes ont été réalisées en parallèle de la chimioprévention pour pouvoir refléter la couverture effective. Mises en place par les équipes d'Epicentre et de Médecins sans frontières, ces enquêtes auprès des familles participant ou non à la chimioprévention du paludisme saisonnier ont permis de revoir les données d'épidémiologie (*Tableau 4*). Grâce à cette méthode, la couverture est de 85%. Le taux de couverture est variable suivant la densité de population. C'est en milieu rural, que les meilleures estimations sont observées avec au premier passage un taux à 97,7% et au dernier passage 92%. Inversement, en milieu urbain, les résultats sont les plus bas avec 89,6% au premier passage et 59,9% au quatrième.

DS	CPS 1	CPS 2	CPS 3	CPS 4
Magaria urbain	91.7 % [89.4-93.5]	91.7 % [89.4-93.5]	89.5 % [87.0-91.6]	88.2 % [85.5-90.4]
Magaria rural	92.2 % [88.1-95.0, deff : 6.1]	93.5 % [89.8-95.9, deff : 5.7]	94.1 % [91.0-96.2, deff : 4.5]	85.0 % [72.3-90.5, deff : 13.2]
Guidam Roudji urbain	89.6 % [86.1-92.3]	81.1 % [76.8-84.8]	69.9 % [65,0 - 74,3]	59.9 % [54.8-64.8]
Guidam Roudji rural	97.7 % [95.8-98.8, deff : 2.7]	95.7 % [92.1-97.7, deff : 5.2]	96.4 % [93.5-98.0, deff : 4.1]	92.0 % [87.1-95.0, deff : 6.1]
Madaraounfa – zone campagnes	87.9% [78.2- 93.7], deff :2.7	86.6% [77.1- 92.6], deff :2.6	84.0% [75.4- 90.0], deff:2.3	78.8% [70.9-85.1], deff : 2.0
Madaraounfa – zone paquet préventif	88.9% [83.6-92.6, deff:2.8]	90.6% [86.3-93.6], deff : 2.5	85.5% [78.9-90.3, deff :3.2]	82.0% [75.0-87.3, deff :3.2]

Tableau 4 : Taux de couverture d'après les affirmations des parents consignées dans les enquêtes de couverture (Source : Epicentre, Médecins sans frontières) (120)

Le taux de couverture n'est pas la seule donnée tirée de ces enquêtes. Les équipes ont aussi cherché à savoir si les enfants allaient bien jusqu'au bout de la campagne (Tableau 5). Les conclusions sont identiques à celle retenues pour le taux de couverture. Les enfants en milieu rural suivent en plus grand nombre les recommandations (88,5%) contrairement aux enfants habitant en ville (54,4%). Cette nette différence entre ville et campagne s'est expliquée dans les enquêtes par une démotivation des familles vivant en milieu urbain. Le plus souvent, ce sont les mères à l'origine du blocage soit par manque d'information, par peur des effets indésirables ou par manque de gratification.

DS	4 passages	3 passages	2 passages	1 passage	0 passage
Magaria urbain	77.5 % [73.7-81.0]	13.5 % [10.8-16.8]	6.4 % [4.5-8.9]	1.6% [0.8-1.16]	1.0% [0.4-2.4]
Magaria rural	76.5 % [68.6-82.9] deff : 9	17.1 % [12.0-23.7] deff : 7.6	3.9 % [2.5-6.2] deff : 2.8	1.5 % [0.8-3.0], deff : 2.3	1.0 % [0.17-5.3] deff : 9.3
Guidam Roudji urbain	54.4% [49.2-59.5]	16.1% [12.6-20.3]	13.8% [10.6-17.8]	9.3% [6.7-12.8]	6.5% [4.3-9.6]
Guidam Roudji rural	88.5% [82.9-92.4] deff: 6.4	8.0% [4.9-12.7] deff: 5.7	2.6% [1.4-5.0] deff: 3.4	0.6% [0.2-1.4] deff: 1.5	0.3% [0.1-1.1] deff: 1.4
Madaraounfa – zone campagnes	69.3% [59.3-77.7] deff:2.3	15.0% [11.4-19.6] deff:1.3	6.9% [4.6-10.1] deff:1.2	3.8% [1.7-8.0] deff:1.7	5.1% [1.8-13.4] deff:2.7
Madaraounfa – zone paquet préventif	74.3% [66.0-81.1] deff:3.4	11.8% [8.8-15.6] deff:2.0	6.2% [3.6-10.5], deff:2.7	5.3% [3.0-9.1], deff:2.5	2.5% [0.9-6.7], deff:3.1

Tableau 5 : Proportion d'enfants ayant reçu la chimioprévention lors des quatre passages d'après les affirmations des parents consignées dans les enquêtes de couverture (Source : Epicentre, Médecins sans frontières) (120)

Lors de la campagne en 2013, le suivi des effets indésirables avait été un des points faibles. Des problèmes de formation du personnel, l'incompréhension des notions d'effets indésirables et indésirables graves, des supports inadaptés ont entraîné une sous-estimation. Des modifications ont ainsi été apportées au niveau des sites de distribution et au niveau des établissements de santé : mise en place d'outils simplifiés, et formation approfondie du personnel. Grâce à ce système, il a été notifié, en 2014, 42 338 effets indésirables ce qui correspond à 2% des enfants traités. Le principal effet indésirable retrouvé est le vomissement (plus de 90% des notifications) suivi de la diarrhée, de la fatigue, des nausées, des maux de têtes et de prurits (*Tableau 6*).

Passage CPS	CPS 1	CPS 2	CPS 3	CPS 4
Enfants ayant reçu la CPS	430 999	480 101	491 722	477 625
Effets indésirables	9 102 (2.11%)	11 436 (2.38%)	11 989 (2.44%)	9 911 (2.08%)
Vomissement	8618 (94.68%)	11062 (96.73%)	11664 (97.30%)	9713 (98%)
Diarrhée	112 (1.24%)	72 (0.63%)	168 (1.40%)	96 (0.97%)
Fatigue	27(0.30%)	18 (0.16%)	21 (0.18%)	5 (0.05%)
Nausée/anorexie	12 (0.13%)	8 (0.07%)	0	9 (0.19%)
Maux de tête	12 (0.13%)	35 (0.31%)	15 (0.13%)	34 (0.34%)
Prurit	11 (0.12%)	12 (0.11%)	29 (0.24%)	1 (0.01%)
Autre	322 (3.54%)	213 (1.86%)	92 (0.77%)	43 (0.43%)

Tableau 6 : Résumé des effets indésirables mineurs et graves notifiés lors des campagnes de chimioprévention (Source : Médecins sans frontières) (120)

La plupart des vomissements sont survenus dans les 10 minutes suivant l'administration. Ce court délai s'explique par un rejet du médicament dû à son amertume. Ce n'est donc pas un réel effet indésirable mais par souci de simplification pour le personnel sur les sites de distribution, les organisateurs ont préféré le considérer comme tel.

En 2013, 8 effets indésirables graves ont été signalés (vomissements répétitifs, diarrhée sévère). Par l'amélioration du système de pharmacovigilance, seulement 3 effets indésirables ont été notifiés en 2014 (Tableau 7). Dans deux des cas, c'est l'état de déshydratation qui influait sur le pronostic vital.

District sanitaire (DS)	Magaria	Madaraounfa	Guidam Roudji	Madaoua	Bouza
Vomissements répétés	1	0	0	0	0
Diarrhée sévère	1	0	0	0	0
Douleurs abdominales sévères	0	0	0	0	0
Réaction cutanée sévère	0	0	0	0	0
Jaunisse	0	0	0	0	0
Troubles neurologiques	1	0	0	0	0
Troubles cardiaques	0	0	0	0	0
Troubles oculaires	0	0	0	0	0
Troubles hématologiques	0	0	0	0	0
Fièvre persistante	0	0	0	0	0
Autre	0	0	0	0	0
Total effets indésirables graves	3	0	0	0	0

Tableau 7 : Résumé des effets indésirables graves notifiés lors des campagnes de chimioprévention (Source : Médecins sans frontières) (120)

La surveillance des effets indésirables est très importante, tout comme l'apparition d'un épisode fébrile pouvant être attribué à un accès palustre. Lors des passages pour l'administration des médicaments de chimioprévention, les agents de santé étaient aussi équipés de tests de diagnostic rapide pour accélérer la prise en charge. On remarque une augmentation du nombre de tests positifs entre le premier et le dernier passage concordant avec le pic de transmission du paludisme (Tableau 8).

District sanitaire	CPS 1		CPS 2		CPS 3		CPS 4	
	TDR faits	% TDR+	TDR faits	% TDR+	TDR faits	% TDR+	TDR faits	% TDR+
Magaria	1 653	430 (26%)	2 191	840 (38%)	4 079	2 684 (66%)	4 735	3 910 (83%)
Madaraounfa	710	160 (20%)	714	272 (40%)	1 291	651 (50%)	1 640	1 078 (70%)
Guidam Roudji	654	135 (21%)	582	44 (7.6%)	939	207 (22%)	1 297	385 (30%)
Madaoua	1 284	216 (17%)	2 134	387 (18%)	2 568	856 (33%)	2 785	1 342 (48%)
Bouza	998	188 (19%)	1 107	138 (13%)	1 717	593 (35%)	2 383	1 089 (46%)

Tableau 8 : Nombre de tests de diagnostic rapide (TDR) réalisés et proportion de test positifs lors des passages successifs (Source : Médecins sans frontières) (120)

Il y a aussi une grande disparité suivant les régions : 30% de tests positifs lors du quatrième passage pour la région de Guidam Roudji contre 83% pour celle de Magaria. Cela traduit les variations territoriales dans la transmission du paludisme.

Il est difficile d'interpréter l'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier

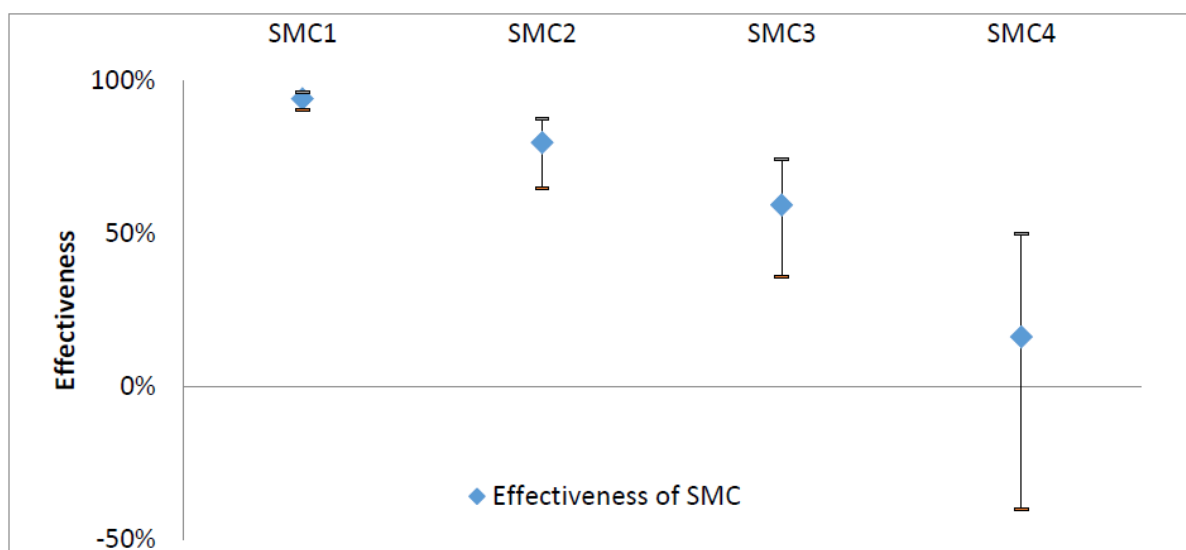
sur l'incidence globale du paludisme (*Tableau 9*).

District sanitaire (DS)	Cas 2013	Cas 2014	Incid./1000 2013	Incid./1000 2014	Réduction en 2014
Guidam Roundji	214 190	137 980	413.09	213.00	48.4%
Madaraounfa	210 666	180 181	485.63	347.50	28.4%
Bouza	85 896	49 455	208.51	120.05	42.4%
Madaoua	120 052	78 073	253.47	164.84	35.0%
Magaria	112 944	104 903	151.75	140.95	7.1%
TOTAL Niger	3 924 406	3 222 613	233.09	191.14	18.0%

Tableau 9 : Nombre de cas de paludisme présumés, incidence du paludisme par 1000 en 2013 et 2014, réduction de l'incidence du paludisme en 2014 (Source : Médecins sans frontière)

(120)

Les cas de paludisme présumés comptabilisent les cas chez les enfants et les adultes sur tout le territoire du Niger. On note une diminution de 18% du nombre de cas de paludisme. Cependant de grandes variations régionales sont à constater. Les populations des régions de Guidam Roundji et Madaraounfa ont doublé entre 2013 et 2014 compliquant l'interprétation de l'impact de la chimioprévention. Dans une autre, la diminution était seulement de 7%. Face à ces variations et l'utilisation d'autres méthodes de lutte contre le paludisme comme par exemple les moustiquaires imprégnées, il est impossible d'évaluer l'impact de la chimioprévention sur toute la population. Cependant, l'efficacité chez les enfants de moins de 5 ans est avérée avec un taux d'efficacité de 63% avec une tendance à la diminution du premier au quatrième passage (94%, 80%, 59%, 16%) (Graphique 3).



Graphique 3 : Evolution de l'efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier à travers les quatre passages (Source : Médecins sans frontières) (120)

3.2.2 La chimioprévention et l'immunité acquise

Le système immunitaire se révèle efficace contre de nombreux pathogènes viraux et bactériologiques avec l'acquisition d'une protection à long terme après seulement une exposition. Cependant, dans le cas d'une infection à *Plasmodium*, l'acquisition de l'immunité est beaucoup moins évidente.

Les mécanismes intervenant dans l'immunité acquise anti-malarique ne sont pas tous connus. Elle interviendrait à différents stades du cycle de vie du parasite. Dans un premier temps, lors du stade hépatocytaire, les antigènes du parasite vont activés de manière non spécifique les cellules NK et de Küpffer. En parallèle, une sensibilisation des lymphocytes B a lieu, entraînant une production d'anticorps spécifiques d'antigènes du parasite exprimés à la surface des hépatocytes infectés. Ces derniers seront alors détruits par les cellules NK ou les macrophages (par production de radicaux libres suite à l'activation par l'IL-6 et le TNF) après fixation de ces cellules sur le fragment constant de l'anticorps. Les lymphocytes T CD8⁺ sont eux aussi activés grâce aux fragments antigéniques liés au complexe d'histocompatibilité ce qui va induire une production d'IFN γ qui à son tour entraîne la formation de radicaux libres toxiques pour le parasite.

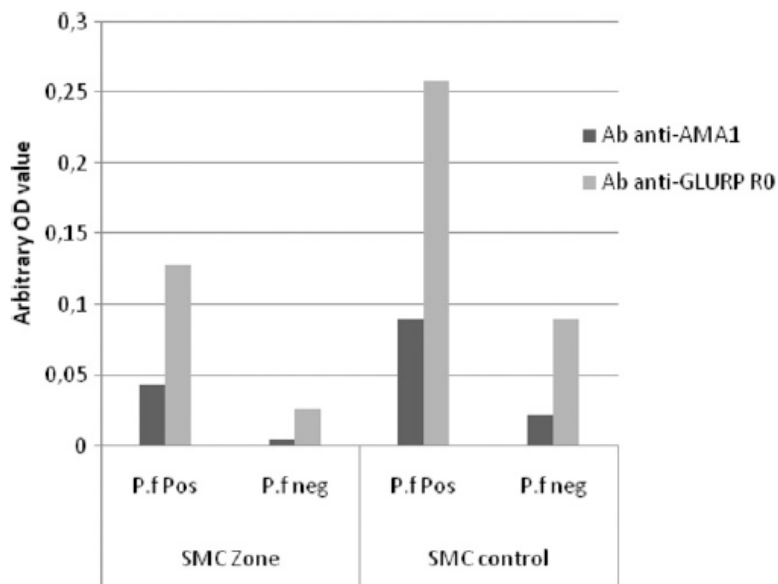
Dans un second temps, le système immunitaire intervient lors des stades érythrocytaires du parasite. Les antigènes plasmodiaux vont stimuler les lymphocytes T CD4⁺ qui vont produire des cytokines Th1 notamment l'IFN γ induisant la production de TNF par les macrophages. Ces derniers vont alors phagocyter les érythrocytes infectés et produire des radicaux libres. Dans un même temps, les cellules T CD4⁺ vont stimuler les lymphocytes B (via IL-4 et IL-5) entraînant la production d'anticorps spécifiques qui par opsonisation vont être à l'origine de la phagocytose des érythrocytes parasités (17,121,122).

Cette protection inclut donc des réponses humorales et cellulaires qui diminuent le nombre de parasites au niveau sanguin et donc la survenue de formes sévères par des mécanismes de blocage de l'invasion érythrocytaire, d'opsonisation des érythrocytes parasités, de lyse via le système du complément ou la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ainsi que l'interférence de l'adhésion des érythrocytes parasités à l'endothélium vasculaire (121–125).

La maturité immunologique est acquise après plusieurs années ce qui explique que les enfants de moins de 5 ans soient les plus à risque d'événements mortels. De plus, les individus, vivant en zone endémique, ne développent une immunité que des années après des infections répétées à *Plasmodium* et celle-ci ne protège que partiellement (126). En effet, ce

n'est pas une immunité totale qui est acquise mais seulement une protection contre les formes sévères du paludisme après une série d'exposition à des formes asymptomatiques. Des cas de paludisme simple peuvent subsister. Cette défaillance du système immunitaire peut être mise en relation avec la variation antigénique importante entre les différentes souches plasmodiales mais aussi par une adaptation du parasite à l'hôte avec des antigènes de faible immunogénicité (127).

Même si cette immunité n'est que partielle, elle est primordiale chez les enfants plus âgés et les adultes surtout en zone endémique. L'utilisation de traitements prophylactiques diminue le nombre d'exposition au parasite et l'on pourrait imaginer que cela pourrait retarder voir altérer l'acquisition de cette immunité. Une étude a été menée dans une région du Sénégal où la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de cinq ans a été mise en place depuis 2007 (128). Les résultats, publiés en 2015, ont suivi l'apparition d'anticorps contre *P. falciparum* entre 2007 et 2010, date à laquelle les prélèvements sanguins ont été réalisés. Ceux-ci ont été comparés à des échantillons de sang d'enfants ne participant pas à la campagne de protection. Les anticorps suivis étaient des IgG anti-protéine riche en glutamate R0 de *P. falciparum* (GLURP-R0) et anti-apical membrane antigène 1 (AMA-1) (Graphique 4). On peut remarquer que les réponses d'anticorps dans les zones où la campagne de chimioprévention était implantée sont plus faibles que dans les zones de non traitement. Des résultats similaires ont été observés dans une autre étude au Sénégal mais aussi au Ghana (126,129).

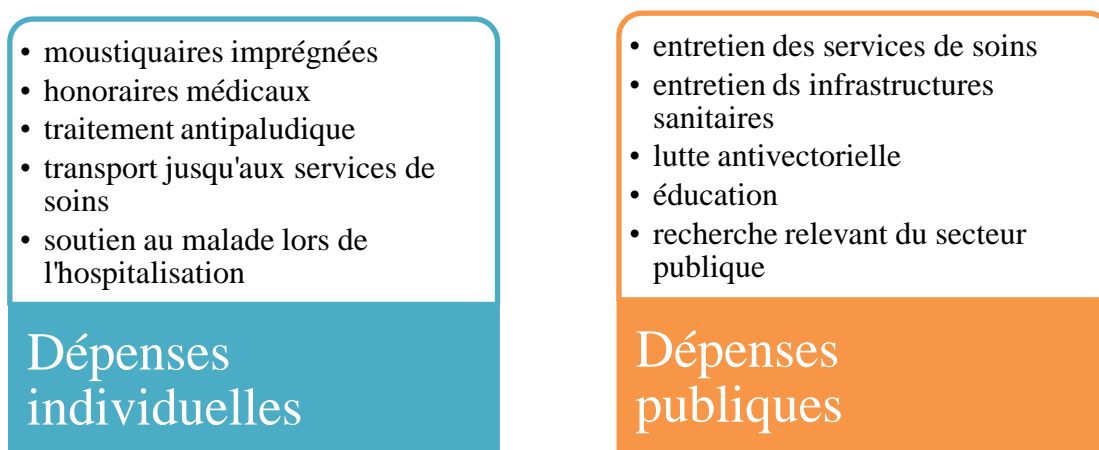


Graphique 4 : Réponse anticorps chez des enfants de moins de 10 ans dans les zones de chimioprévention (SMC) ou non. P.f Pos : *P. falciparum* positif à l'examen de microscopie. P.f neg : *P. falciparum* négatif à l'examen de microscopie. SMC zone : zone de mise en place de chimioprévention du paludisme saisonnier. SMC control : zone sans chimioprévention (128).

Malgré des taux plus faibles, aucun rebond d'épisodes cliniques de paludisme n'a été observé dans les mois suivant la chimioprévention. Même si le nombre d'exposition au parasite est diminué lors des pics de transmission, le contact est toujours possible notamment en dehors des campagnes mais aussi selon les variations régionales de transmission. L'acquisition de l'immunité contre le parasite est longue et n'est pas définitive. La chimioprévention permet de palier l'immaturation du système immunitaire des enfants de moins de 5 ans avec un impact limité sur le développement de celui-ci.

3.3 L'impact sur la société

Le paludisme est un lourd fardeau dans les pays de haute transmission. La Banque Mondiale a estimé que le paludisme fait perdre chaque année 12 millions de dollars US de PIB. L'écart sur le continent africain se creuse entre les pays de forte transmission et les autres. En effet, dans certains cas la croissance peut être freinée jusque 1,3%. Le coût du paludisme pour un pays est évalué de deux manières : le coût direct et le coût indirect. Le coût direct concerne les dépenses individuelles et les dépenses publiques réalisées à cause du paludisme (*Tableaux 10 et 11*) (130).



Tableaux 10 et 11 : Détail des dépenses engagées à cause du paludisme au niveau individuel et public (130)

Au niveau de la santé publique, le paludisme représente à lui seul 40% des dépenses et est responsable de 30 à 50% des hospitalisations et 50% des consultations externes dans les pays de forte endémie. De plus, la résistance du parasite impliquant l'utilisation de dérivés de l'artémisinine multiplie par dix le coût du traitement (de 1€75 à 2€20 par personne et par prise

contre quelques centimes pour les anciennes thérapies) (131).

En plus de ce coût direct du paludisme, des répercussions peuvent être observées sur l'économie et la société. En effet, la maladie entraîne des arrêts de travail voire des décès ce qui implique un ralentissement dans le travail à l'origine d'une perte de productivité. Le paludisme touche principalement les enfants dans ces pays, impliquant des absentéismes à répétition (11% pendant le cycle primaire et 4,6% dans le cycle secondaire), une scolarité entravée et, à terme, un retard social aggravé en cas de séquelles neurologiques (132).

En plus de l'impact sur les populations locales, le paludisme dissuade les investisseurs ou les touristes de se rendre dans ces pays avec des conséquences sur le commerce international. Des efforts ont été réalisés pour alléger ce fardeau avec une abolition des taxes et des droits de douane sur les insecticides, les moustiquaires et les matériaux pour les fabriquer (130).

Diminuer l'impact du paludisme dans les pays d'endémicité offrirait un nouveau souffle à l'économie de ces pays. La chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de moins de 5 ans a montré son efficacité dans la diminution du nombre d'épisodes palustres ce qui indirectement a amélioré la scolarité de ces enfants. Le coût financier d'une telle campagne a été évalué au Niger (district de Magaria) en 2014 (Tableaux 12 et 13).

CPS OCG 2014	Coût total (EUR)	Coût/bénéficiaire (EUR)	COÛT/ passage
Coûts directs	338'205	3.32	0.83
Coûts de support	25'139	0.25	0.06
Coût global	363'344	3.55	0.89

Tableau 12 : Répartition des coûts directs et indirects lors de la campagne 2014 au Niger
(Source : Médecins sans frontière) (120)

CENTRE DE COUT	EUR
CONSULTANCE - Honoraires et trajets	17'383
COÛTS RH - National	118'007
BUREAU	19'594
FRET	39'944
TRANSPORT (vehicule, essence)	37'098
ACHAT LOCAUX	1'615
PRIMES MOH	7'418
SENSIBILISATION	802
MEDICAL	96'345
Total Coûts directs	338'205
Coûts de support (coordo projet MAGARIA)	25'139
COÛT GLOBAL	363'344

Tableau 13 : Répartition des coûts par famille budgétaire (Source : Médecins sans frontière)

(120)

On peut remarquer que le plus grand pool de dépenses concerne les ressources humaines. Peu de différences ont été observées au niveau financier entre les stratégies porte-à-porte (plutôt utilisées en milieu urbain) et sites fixes (plutôt utilisés en milieu rural). Les coûts de support concernent les postes de coordinations du projet, les postes liés à l'administration et aux finances, les postes logistiques, et le coût des consultants et du personnel de soutien externe. Le coût global par bénéficiaire est de 3,55 euros en 2014 contre 4,82 euros en 2013. Cette diminution s'explique par une diminution des frais de support traduisant une intégration des activités de la chimioprévention du paludisme saisonnier dans le projet national. Cette campagne a été financée par Médecins sans frontière qui travaille en collaboration avec le gouvernement pour améliorer le fonctionnement et donc le coût (120).

Tableau comparatif entre le poids économique actuel du traitement curatif du paludisme et le poids économique de la chimioprévention du paludisme saisonnier si elle était distribuée à la totalité des enfants concernés (120,130) :

	Traitement curatif	Chimioprévention du paludisme saisonnier
Coût par personne	Entre 5€25 et 6€60*	3€55**
Nombre de personnes concernées	188 millions	25 millions
Coût total	260 millions d'euros***	88 millions d'euros

*Coût du traitement seul

**Coût total englobant le traitement, les moyens humains et matériels nécessaires

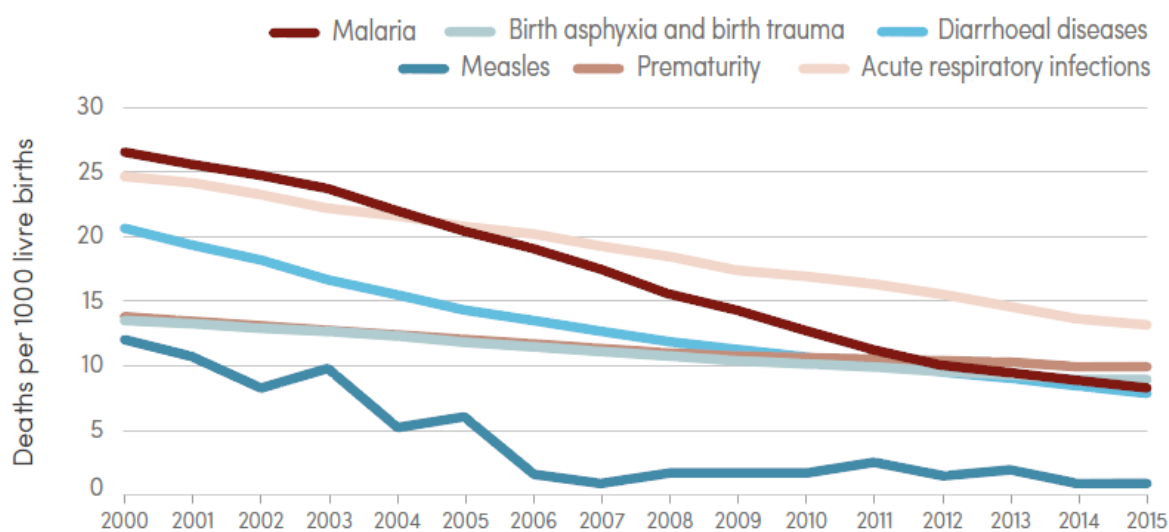
***Coût total englobant le traitement, les moyens humains et matériels nécessaires

La chimioprévention du paludisme saisonnier pourrait engendrer jusque 33% d'économie sur le coût global du traitement curatif. Ce pourcentage est à nuancer : la chimioprévention n'est pas efficace à 100% et l'expansion de ce programme de protection sur toutes les régions sahariennes et subsahariennes est plus longue que prévue. Les économies réelles ne pourront être évaluées qu'une fois la mise en place terminée et fonctionnelle

Le coût de la chimioprévention est pour le moment couvert par des fonds privés (Médecins sans frontières, The Bill and Melinda Gates Foundation,...). De nouvelles stratégies d'aide aux pays endémiques et faisant face à de nombreuses difficultés de développement se mettent progressivement en place, permettant l'appropriation de ce nouveau programme de lutte contre le paludisme par les gouvernements. Nous connaissons aujourd'hui le coût réel d'une telle stratégie mais il est encore trop tôt pour évaluer l'impact sur l'économie et la société.

CONCLUSION

Le nombre de décès dus au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans au niveau mondial a diminué de 42% depuis 2000 (723 000 morts en 2000 contre 306 000 en 2015) mais la baisse la plus importante a été observée sur le continent africain avec une diminution de 58% du nombre de morts entre 2000 et 2015. Ces résultats placent dorénavant le paludisme comme la quatrième cause de décès des enfants de moins de cinq ans sur le continent africain (Graphique 5), alors qu'il était au 1^{er} rang quinze ans auparavant (13).



Graphique 5 : Nombre de décès chez les enfants de moins de cinq ans par pathologie sur le continent africain de 2000 à 2015 (Source : OMS) (13)

Malgré de tels résultats, un enfant continue de mourir toutes les 2 minutes du paludisme dans le monde. Lancée en 2012, la chimioprévention saisonnière du paludisme a pour objectif de protéger les enfants de moins de 5 ans d'épisodes palustres à l'évolution mortelle pour certains. Son efficacité a été démontrée à plusieurs reprises (réduction de 63% des cas de paludisme) ainsi que sa sécurité d'emploi (pas d'émergence de mutations, et un impact limité sur l'acquisition d'une immunité). Cependant, le nombre de pays ayant mis en place cette stratégie est plus faible qu'espéré (avec 6 pays sur 16). Bien souvent, la problématique au développement de ce programme est la solidité du système de santé dans le pays. Dans ces régions d'Afrique saharienne et sub-saharienne, de grandes disparités dans l'accès aux soins sont observées avec isolement des territoires éloignés des centres urbains qui sont souvent les plus touchés par le paludisme. C'est pourquoi, de nombreuses organisations non gouvernementales, déjà présentes dans les zones les plus difficiles d'accès, ont pris

l'initiative, en collaboration avec les gouvernements locaux, de mettre en place cette thérapie préventive. Améliorer un système de santé prend du temps et des moyens financiers que les Etats d'Afrique saharienne et sub-saharienne ne peuvent soutenir seuls. Les fonds internationaux permettent de couvrir 90% des dépenses engagées dans la lutte anti-paludique. Ces financements internationaux ont nettement augmenté ces dernières années : de 960 millions de dollars US en 2005 à 2,5 milliards de dollars US en 2014. A cette mobilisation grandissante vient s'ajouter la nouvelle Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 de l'OMS. Elle se compose de trois axes d'action (Figure 14) (133).

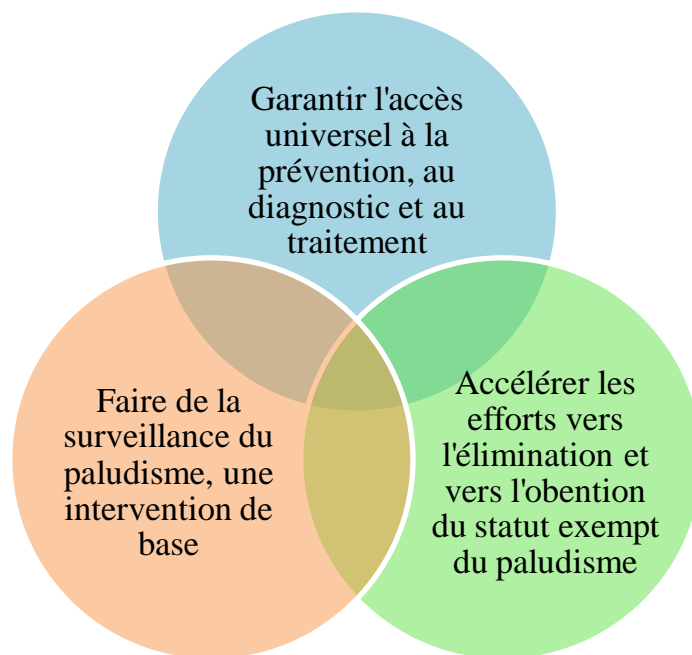


Figure 14 : Présentation des points importants de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 de l'OMS (133)

L'objectif ultime est de réduire de 90% l'incidence du paludisme dans le monde d'ici 2030. Avec le développement de nouvelles stratégies de lutte comme la chimioprévention du paludisme saisonnier mais aussi la recherche sur une vaccination, un espoir naît pour que le paludisme ne soit plus un fléau sur les populations d'Afrique saharienne et subsaharienne.

La mobilisation et les efforts importants réalisés dans la lutte contre le paludisme ont permis de sauver des vies mais il est nécessaire de souligner que la lutte anti-paludisme seule ne peut être suffisante pour entraîner une diminution de la mortalité infantile sur le continent africain. Les actions contre la malnutrition, l'amélioration de l'accès à l'eau potable, les campagnes de vaccination ainsi que la lutte contre le VIH sont des enjeux majeurs à associer pour améliorer le taux de survie.

Annexe 1

Exemple de formulaire pour la notification de l'administration des médicaments de la chimioprévention du paludisme saisonnier par les agents de santé communautaires. (*Source : OMS*) (100)

Date : _ _ _ _ _ _	District :
Centre de santé :	Village/zone :
Nom de l'agent de santé communautaire :	
Cycle de la CPS _ _ Mois 1 _ _ Mois 2 _ _ Mois 3	

Tous les enfants âgés de 3-59 mois	SP	AQ
Nombre de comprimés de CPS reçus	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
Nombre de comprimés de CPS utilisés	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _
Nombre de comprimés de CPS restants	_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _

Remarques :

Annexe 2

Exemple de carte d'administration de chimioprévention du paludisme saisonnier à conserver par les parents ou le tuteur. (Source : OMS) (100)

CARTE DE CPS		
District :		
Centre de santé :		
Nom de l'enfant :		
Nom de l'enfant :		
Date de naissance : ___/___/_____		
Nom de la mère/de l'aïdant:		
Adresse:		
Année	Mois	Date de l'administration de la CPS
20__	Mois 1	
	Mois 2	
	Mois 3	
20__	Mois 1	
	Mois 2	
	Mois 3	
20__	Mois 1	
	Mois 2	
	Mois 3	
Notes:		

14,85 cm

10,50 cm

Annexe 3

Exemple de formulaire de notification à adresser aux centres de santé. Ce formulaire est utilisé par le personnel infirmier pour compiler les informations fournies par les agents de santé et les notifier aux médecins de district à la fin de chaque cycle. (Source : OMS) (100)

Date : _ _ _ _ _ _	District :
Centre de santé :	Village/zone :
Responsable du centre de santé ou du bureau de district :	
Cycle de CPS _ Mois 1 _ Mois 2 _ Mois 3	

	CPS administrée	Nombre d'enfants attendus	Taux de couverture *
Nombre d'enfants âgés de 3 à 59 mois auxquels la CPS a été administrée dans la zone de santé	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	

*La couverture est estimée à partir du nombre d'enfants auxquels la CPS devrait avoir été administrée, selon les données fournies par l'agent de santé communautaire, et du nombre d'enfants à qui la CPS a effectivement été administrée pendant chaque cycle.

Remarques :

Annexe 4

Exemple de formulaire de notification des effets indésirables par le personnel médical
 (Source : Ministère de la santé et de la prévention du Sénégal) (100)

Patient	Rapporteur
Nom :	Nom :
Date de naissance :/...../..... ou âge :	Médecin : /___/ Pharmacien : /___/
Sexe : F /___/ M /___/	Dentiste : /___/ Infirmier(ère) : /___/ Sage-femme : /___/
Poids :	Autre : /___/ (spécifier) :
Numéro d'enregistrement :	Spécialisation :
Antécédents médicaux/facteurs associés	Téléphone : Télécopie : Courriel : Établissement :
Description de l'évènement	Action entreprise : Suivi : /___/ Hospitalisation : /___/ Orientation : /___/ Autre : /___/ (spécifier):
Date de la survenue :/...../..... Date de la disparition :/...../.....	Traitement : Oui : /___/ (spécifier) : Non : /___/
	Date :/...../.....

Signature du rapporteur :

BIBLIOGRAPHIE

1. Sournia J-C. Histoire de la médecine. Paris, France: La Découverte, DL 1997; 1997. 358 p.
2. OMS : Module de formation sur la prise en charge du paludisme. WHO. Consulté le 5.11.14. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241503976/fr/>
3. JOSSERAND DEBACKER M. PALUDISME: HISTORIQUE, MYTHES, CROYANCES ET IDEES RECUES [Thèse d'exercice]. [France]; 2000.
4. Hippocrate, Grmek MD, Pellegrin P. De l'art médical. Gourevitch D, editor. Paris, France: Librairie générale française; 1994. 606 p.
5. Laveran ACL. Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme : description d'un nouveau parasite trouvé dans le sang des malades atteints de fièvre palustre. J.-B. Baillière. Paris, France; 1881.
6. WHO : Malaria, mosquitoes and the legacy of Ronald Ross. WHO. Consulté le 01.05.16. <http://www.who.int/bulletin/volumes/85/11/04-020735/en/>
7. Mouchet J, Gentilini M. Biodiversité du paludisme dans le monde. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext; 2004. xxx+428 p.
8. Faire reculer le paludisme (RBM) - Mandat du Partenariat RBM. Consulté le 04.12.14. <http://www.rbm.who.int/fr/about/rbmmandate.php>
9. WHO | World Malaria Report 2014. WHO. Consulté le 12.04.15 http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/report/en/
10. Carnevale P, Robert V. Les anophèles biologie, transmission du plasmodium et lutte antivectorielle. Marseille: IRD; 2009.
11. Bruneel F, Pays J-F. Paludisme. Gachot B, editor. Paris, France: Doin éd.; 2004. xix+110 p.
12. InVS. Grossesse, Moustiques, Paludisme, Dengue et Chikungunya: risques et prévention. 2009. Consulté le 12.04.15. http://www.invs.sante.fr/international/notes/grossesse_moustiques.pdf
13. WHO | World Malaria Report 2015. Consulté le 23.04.16. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>
14. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinniss MH. The Resistance Factor to Plasmodium vivax in Blacks. N Engl J Med. 1976 Aug 5;295(6):302-4.
15. Collins WE, Jeffery GM. Plasmodium malariae: Parasite and Disease. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct;20(4):579-92.
16. AMBROISE-THOMAS P, CARNEVALE P, FELIX H, MOUCHET J. Le paludisme. Elsevier Masson. 1984.Archives

17. Baldwin MR, Li X, Hanada T, Liu S-C, Chishti AH. Merozoite surface protein 1 recognition of host glycophorin A mediates malaria parasite invasion of red blood cells. *Blood*. 2015 Jan 1;blood – 2014–11 – 611707.
18. Professeur Aliouat. Cours de Parasitologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. 2012.
19. WHO : Eliminating malaria. WHO. Consulté le 25.04.16.
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/eliminating-malaria/en/>
20. Cairns M, Roca-Feltrer A, Garske T, Wilson AL, Diallo D, Milligan PJ, et al. Estimating the potential public health impact of seasonal malaria chemoprevention in African children. *Nat Commun*. 2012 Jun 6;3:881.
21. OMS : Rapport 2013 sur le paludisme dans le monde. WHO. Consulté le 05.11.14.
http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/fr/
22. Ihekwereme CP, Esimone CO, Nwanegbo EC. Hemozoin Inhibition and Control of Clinical Malaria. *Adv Pharmacol Sci*. 2014.
23. Pilly E. *Maladies Infectieuses et Tropicales*. 23ème éd. Vivactis Plus; 2012.
24. World Health Organization. *Management of severe malaria: a practical handbook*. Geneva: World Health Organization; 2012.
25. WHO : Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. WHO. Consulté le 14.07.15.
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
26. Branch OH, Udhayakumar V, Hightower AW, Oloo AJ, Hawley WA, Nahlen BL, et al. A longitudinal investigation of IgG and IgM antibody responses to the merozoite surface protein-1 19-kiloDalton domain of *Plasmodium falciparum* in pregnant women and infants: associations with febrile illness, parasitemia, and anemia. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Feb 1;58(2):211–9.
27. Gay F, Zougbedé S, N'Dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A. Cerebral malaria: What is known and what is on research. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Mar;168(3):239–56.
28. Craig A, Scherf A. Molecules on the surface of the *Plasmodium falciparum* infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol*. 2001 Jul;115(2):129–43.
29. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, Kuijen A van, Faiz MA, et al. Direct In Vivo Assessment of Microcirculatory Dysfunction in Severe *Falciparum* Malaria. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):79–84.
30. Pipitaporn B, Sueblinvong T, Dharmkrong-at A, Udomsangpetch R. Rosetting of *Plasmodium falciparum* required multiple components of the uninfected erythrocytes. *Asian Pac J Allergy Immunol Launched Allergy Immunol Soc Thai*. 2000 Mar;18(1):29–35.
31. Wassmer SC, Taylor T, MacLennan CA, Kanjala M, Mukaka M, Molyneux ME, et al. Platelet-Induced Clumping of *Plasmodium falciparum*-Infected Erythrocytes from Malawian Patients with Cerebral Malaria—Possible Modulation In Vivo by Thrombocytopenia. *J Infect Dis*. 2008 Jan 1;197(1):72–8.

32. Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):827–40.
33. WHO : IMCI chart booklet. WHO. Consulté le 14.07.15
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/IMCI_chartbooklet/en/
34. Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. *Médecine Mal Infect*. 2008 Jun;38:S121–3.
35. OMS : Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme. Manuel pratique. WHO. Consulté le 14.07.15. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502092/fr/>
36. Nyunt MH, Kyaw MP, Win KK, Myint KM, Nyunt KM. Field evaluation of HRP2 and pan pLDH-based immunochromatographic assay in therapeutic monitoring of uncomplicated falciparum malaria in Myanmar. *Malar J*. 2013;12:123.
37. Obonyo CO, Taylor W, Ekvall H, Kaneko A, Ter Kuile F, Olliaro P, et al. Effect of artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine on haematological recovery and anaemia, in Kenyan children with uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007 Jun;101(4):281–95.
38. Obonyo CO, Ochieng F, Taylor WRJ, Ochola SA, Mugitu K, Olliaro P, et al. Artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine for uncomplicated malaria in Kenyan children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003 Oct;97(5):585–91.
39. Priotto G, Kabakyenga J, Pinoges L, Ruiz A, Eriksson T, Coussement F, et al. Artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine combinations for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003 Jun;97(3):325–30.
40. Von Seidlein L, Milligan P, Pinder M, Bojang K, Anyalebechi C, Gosling R, et al. Efficacy of artesunate plus pyrimethamine-sulphadoxine for uncomplicated malaria in Gambian children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2000 Jan 29;355(9201):352–7.
41. Artemisia — Roll Back Malaria. Consulté le 04.09.15.
<http://www.rollbackmalaria.org/commodity-access/acts-1/artemisia>
42. German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(2):91–102.
43. Mwesigwa J, Parikh S, McGee B, German P, Drysdale T, Kalyango JN, et al. Pharmacokinetics of Artemether-Lumefantrine and Artesunate-Amodiaquine in Children in Kampala, Uganda. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jan;54(1):52–9.
44. eVIDAL. Consulté le 07.09.15. <http://www.evidal.fr/showReco.html?recoId=1845>
45. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of Acute Uncomplicated Falciparum Malaria with Artemether-Lumefantrine in Non-immune Populations: A Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb 1;78(2):241–7.
46. Stohrer JM, Dittrich S, Thongpaseuth V, Vanisaveth V, Phetsouvanh R, Phompida S, et al.

- Therapeutic efficacy of artemether-lumefantrine and artesunate-mefloquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Luang Namtha Province, Lao People's Democratic Republic. *Trop Med Int Health*. 2004 Nov 1;9(11):1175–83.
47. Navaratnam V, Ramanathan S, Wahab MSA, Siew Hua G, Mansor SM, Kiechel J-R, et al. Tolerability and pharmacokinetics of non-fixed and fixed combinations of artesunate and amodiaquine in Malaysian healthy normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Aug;65(8):809–21.
 48. Sinou V, Malaika LTM, Taudon N, Lwango R, Alegre SS, Bertaux L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new ACT formulation: Artesunate/Amodiaquine (TRIMALACT) following oral administration in African malaria patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2009 Sep;34(3-4):133–42.
 49. Hatton CS, Peto TE, Bunch C, Pasvol G, Russell SJ, Singer CR, et al. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet Lond Engl*. 1986 Feb 22;1(8478):411–4.
 50. Guévart E, Aguémon A. Deux hépatites fulminantes survenues au cours d'un traitement curatif par l'association artésunate–amodiaquine. *Médecine Mal Infect*. 2009 Jan;39(1):57–60.
 51. CK Tine R, Faye B, Sylla K, Ndiaye JL, Ndiaye M, Sow D, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of artesunate-mefloquine for the treatment of uncomplicated malaria in adult in Senegal: open randomized trial. *Malar J*. 2012 Dec 12;11:416.
 52. Hung T-Y, Davis TME, Ilett KF, Karunajeewa H, Hewitt S, Denis MB, et al. Population pharmacokinetics of piperazine in adults and children with uncomplicated *falciparum* or *vivax* malaria. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Mar;57(3):253–62.
 53. Sambol N, Yan L, Creek D, McCormack S, Arinaitwe E, Bigira V, et al. Population Pharmacokinetics of Piperazine in Young Ugandan Children Treated With Dihydroartemisinin-Piperazine for Uncomplicated Malaria. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul 1;98(1):87–95.
 54. Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, Piola P, Borrmann S, Menéndez C, et al. Dihydroartemisinin-Piperazine and Artemether-Lumefantrine for Treating Uncomplicated Malaria in African Children: A Randomised, Non-Inferiority Trial. *PLoS ONE*. 2009 Nov;4(11).
 55. Valecha N, Phyto AP, Mayxay M, Newton PN, Krudsood S, Keomany S, et al. An Open-Label, Randomised Study of Dihydroartemisinin-Piperazine Versus Artesunate-Mefloquine for *Falciparum* Malaria in Asia. *PLoS ONE*. 2010 Jul 30;5(7).
 56. Roche. Résumé des caractéristiques du produit - Fansidar. 2005.
 57. McGready R, Lee S, Wiladphaingern J, Ashley E, Rijken M, Boel M, et al. Adverse effects of *falciparum* and *vivax* malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis*. 2012 May;12(5):388–96.
 58. Achan J, Talisuna AO, Erhart A, Yeka A, Tibenderana JK, Baliraine FN, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J*. 2011 May 24;10:144.

59. Phillips RE, Looareesuwan S, White NJ, Silamut K, Kietinun S, Warrell DA. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women with falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol.* 1986 Jun;21(6):677–83.
60. Pfizer. Résumé des caractéristiques du produit - Dalacine. 2012.
61. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Sevene E, Abdulla S, Genton B. Safety of artemether-lumefantrine exposure in first trimester of pregnancy: an observational cohort. *Malar J.* 2014 May 27;13:197.
62. Olliaro P. Disease and Drug Interactions: Treating Malaria with Artesunate plus Amodiaquine in Patients also Receiving Treatment for Concomitant HIV Infection. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1;46(7):992–3.
63. Gasasira AF, Kanya MR, Achan J, Mebrahtu T, Kalyango JN, Ruel T, et al. High Risk of Neutropenia in HIV-Infected Children following Treatment with Artesunate plus Amodiaquine for Uncomplicated Malaria in Uganda. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1;46(7):985–91.
64. German P, Greenhouse B, Coates C, Dorsey G, Rosenthal PJ, Charlebois E, et al. Hepatotoxicity Due to a Drug Interaction between Amodiaquine plus Artesunate and Efavirenz. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 15;44(6):889–91.
65. Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2013
66. Titus EO. Recent developments in the understanding of the pharmacokinetics and mechanism of action of chloroquine. *Ther Drug Monit.* 1989;11(4):369–79.
67. Bustos MD, Gay F, Diquet B, Thomare P, Warot D. The pharmacokinetics and electrocardiographic effects of chloroquine in healthy subjects. *Trop Med Parasitol Off Organ Dtsch Tropenmedizinische Ges Dtsch Ges Für Tech Zusammenarbeit GTZ.* 1994 Jun;45(2):83–6.
68. Galappaththy GN, Tharyan P, Kirubakaran R. Primaquine for preventing relapse in people with *Plasmodium vivax* malaria treated with chloroquine. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2013
69. Hill DR, Baird JK, Parise ME, Lewis LS, Ryan ET, Magill AJ. Primaquine: Report from Cdc Expert Meeting on Malaria Chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Sep 1;75(3):402–15.
70. Ashley EA, Recht J, White NJ. Primaquine: the risks and the benefits. *Malar J.* 2014 Nov 3;13.
71. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2012
72. Zaloumis SG, Tarning J, Krishna S, Price RN, White NJ, Davis TME, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Artesunate: A Pooled Analysis of Individual Data From Patients With Severe Malaria. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2014 Nov;3(11):e145.
73. Paludisme. UNICEF. Consulté le 27.09.15

http://www.unicef.org/french/health/index_malaria.html

74. WHO : WHO guidance for countries on combining indoor residual spraying and long-lasting insecticidal nets. WHO. Consulté le 27.09.15
<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-guidance-combining-irs-llins/en/>
75. WHO recommended insecticides for indoor residual spraying against malaria vectors. WHO. 2013. Consulté le 17.09.15.
http://www.who.int/whopes/Insecticides_IRS_Malaria_25_Oct_2013.pdf
76. Corby-Harris V, Drexler A, Watkins de Jong L, Antonova Y, Pakpour N, Ziegler R, et al. Activation of Akt Signaling Reduces the Prevalence and Intensity of Malaria Parasite Infection and Lifespan in *Anopheles stephensi* Mosquitoes. *PLoS Pathog.* 2010 Jul 15;6(7):e1001003.
77. WHO : Vector Control Advisory Group (VCAG) on new paradigms. WHO. Consulté le 27.09.15. http://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/VCAG/en/
78. Greenwood B. Review: Intermittent preventive treatment – a new approach to the prevention of malaria in children in areas with seasonal malaria transmission. *Trop Med Int Health.* 2006 Jul 1;11(7):983–91.
79. Greenwood B. Anti-malarial drugs and the prevention of malaria in the population of malaria endemic areas. *Malar J.* 2010 Dec 13;9(Suppl 3):S2.
80. Recommandations générales. Institut Pasteur. Consulté le 27.09.15.
<http://www.pasteur.fr/fr/sante/vaccinations-internationales/recommandations-generales>
81. Dahl EL, Shock JL, Shenai BR, Gut J, DeRisi JL, Rosenthal PJ. Tetracyclines Specifically Target the Apicoplast of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep;50(9):3124–31.
82. Hagen MRL, Haley TJJ, Hatz CFR. Factors Influencing the Pattern of Imported Malaria. *J Travel Med.* 2005 Mar 1;12(2):72–9.
83. OMS : Document d'orientation en matière de politiques de l'OMS: Traitement préventif intermittent pour le paludisme lors de la grossesse à la sulfadoxine-pyriméthamine – TPIp-SP. WHO. Consulté le 27.09.15.
http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy_brief_iptp_sp_policy_recommandation/fr/
84. WHO | Intermittent preventive treatment in infants (IPTi). WHO. Consulté le 27.09.15.
http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/infants/en/
85. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet.* 2015 Jul;386(9988):31–45.
86. European Medicines Agency - News and Events - First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA. Consulté le 27.09.15.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002376.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
87. Selon un rapport de l'UNICEF, l'Afrique abritera deux enfants sur cinq d'ici 2050.

88. Clyde DF, Shute GT. Resistance of *Plasmodium falciparum* in Tanganyika to pyrimethamine administered at weekly intervals. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1957 Nov 1;51(6):505–13.
89. Plowe CV. The evolution of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Apr;103(1):S11–4.
90. Giglioli G, Rutten FJ, Ramjattan S. Interruption of malaria transmission by chloroquinized salt in Guyana, with observations on a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium falciparum*. *Bull World Health Organ.* 1967;36(2):283–301.
91. Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, Guindo O, Diallo AI, Kone M, et al. Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali. *Malar J.* 2008;7(1):123.
92. Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, Greenwood B, et al. Seasonal Intermittent Preventive Treatment for the Prevention of Anaemia and Malaria in Ghanaian Children: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *PLoS ONE.* 2008 Dec 22;3(12).
93. Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y, et al. Intermittent Preventive Treatment of Malaria Provides Substantial Protection against Malaria in Children Already Protected by an Insecticide-Treated Bednet in Mali: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Med.* 2011 Feb;8(2).
94. Konaté AT, Yaro JB, Ouédraogo AZ, Diarra A, Gansané A, Soulama I, et al. Intermittent Preventive Treatment of Malaria Provides Substantial Protection against Malaria in Children Already Protected by an Insecticide-Treated Bednet in Burkina Faso: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Med.* 2011 Feb;8(2).
95. Sesay S, Milligan P, Touray E, Sowe M, Webb EL, Greenwood BM, et al. A trial of intermittent preventive treatment and home-based management of malaria in a rural area of The Gambia. *Malar J.* 2011 Jan 7;10:2.
96. Cissé B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Bâ EH, Richardson K, et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet.* 2006;367(9511):659–67.
97. Tagbor H, Cairns M, Nakwa E, Browne E, Sarkodie B, Counihan H, et al. The clinical impact of combining intermittent preventive treatment with home management of malaria in children aged below 5 years: cluster randomised trial. *Trop Med Int Health.* 2011 Mar 1;16(3):280–9.
98. Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oringanje C. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 1996
99. OMS | Recommandation de politique générale de l’OMS: Chimio-prévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique. WHO. Consulté le

13.01.16

http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/fr/

100. OMS | Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants: guide de terrain. WHO. Consulté le 09.07.14. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241504737/fr/>
101. Tine RC, Faye B, Ndour CT, Ndiaye JL, Ndiaye M, Bassene C, et al. Impact of combining intermittent preventive treatment with home management of malaria in children less than 10 years in a rural area of Senegal: a cluster randomized trial. *Malar J*. 2011 Dec 13;10:358.
102. Doumbo OK, Kayentao K, Djimde A, Cortese JF, Diourte Y, Konaré A, et al. Rapid Selection of *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase Mutants by Pyrimethamine Prophylaxis. *J Infect Dis*. 2000 Sep 1;182(3):993–6.
103. Plowe CV, Kublin JG, Doumbo OK. *P. falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase mutations: epidemiology and role in clinical resistance to antifolates. *Drug Resist Updat*. 1998;1(6):389–96.
104. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, Cooper RA, Dzekunov SM, Ferdig MT, et al. Mutations in the *P. falciparum* Digestive Vacuole Transmembrane Protein PfCRT and Evidence for Their Role in Chloroquine Resistance. *Mol Cell*. 2000 Oct;6(4):861–71.
105. Brieger W. Seasonal malaria chemoprevention (SMC): slow uptake of a proven technology. *Africa Health*. FSG Communications Ltd. 2015 Jul;p15.
106. National Malaria Strategic Plan 2014–2020. National Malaria Elimination Programme. Federal Ministry of Health, Abuja, Nigeria;
107. Plan de Communication et de Plaidoyer en matière de Lutte contre le Paludisme 2014–2018. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Ministère de la Santé et de l'Hygiène publique, République du Mali;
108. Ardayfio R. Preventing malaria during high transmission period: Ghana adopts Seasonal Malaria Chemoprevention - Graphic Online. Consulté le 01.02.2016. <http://www.graphic.com.gh/news/health/22341-preventing-malaria-during-high-transmission-period-ghana-adopts-seasonal-malaria-chemoprevention.html>
109. Niger: Seasonal Malaria Chemoprevention - “It’s not a miracle cure, but it is an effective preventative strategy”. Médecins Sans Frontières (MSF) International. Consulté le 01.02.16. <http://www.msf.org/article/niger-seasonal-malaria-chemoprevention-%E2%80%9Cnot-miracle-cure-it-effective-preventative>
110. Malaria: MSF provides preventive treatment to 735,000 children in Niger, Mali and Chad. Médecins Sans Frontières (MSF) International. Consulté le 01.02.2016. <http://www.msf.org/article/malaria-msf-provides-preventive-treatment-735000-children-niger-mali-and-chad>
111. Malaria Consortium. Consulté le 06.02.2016. <http://www.malariaconsortium.org/news-centre/malaria-consortium-s-seasonal-malaria-chemoprevention-projects-in-africa.htm>
112. Nigeria: Nearly 800,000 Children to Receive Malaria Protection in Northern Nigeria - allAfrica.com. Consulté le 06.02.2016. <http://allafrica.com/stories/201504290281.html>

113. Bill Gates: Malaria Forum. Bill & Melinda Gates Foundation. Consulté le 06.02.2016. <http://www.gatesfoundation.org/Media-Center/Speeches/2011/10/Bill-Gates-Malaria-Forum>
114. UNDP - The Global Fund's New Funding Model. Consulté le 06.02.2016. <http://www.undp-globalfund-capacitydevelopment.org/home/cd-toolkit-for-hivaids,-tb-malaria-responses/enablers/3-enabling-environments/the-global-fund%E2%80%99s-new-funding-model.aspx>
115. Kublin JG, Dzinjalama FK, Kamwendo DD, Malkin EM, Cortese JF, Martino LM, et al. Molecular Markers for Failure of Sulfadoxine-Pyrimethamine and Chlorproguanil-Dapsone Treatment of Plasmodium falciparum Malaria. *J Infect Dis.* 2002 Feb 1;185(3):380–8.
116. Folarin OA, Bustamante C, Gbotosho GO, Sowunmi A, Zalis MG, Oduola AMJ, et al. In vitro Amodiaquine Resistance and its Association with Mutations in *pfcr* and *pfmdr1* genes of Plasmodium falciparum isolates from Nigeria. *Acta Trop.* 2011 Dec;120(3):224–30.
117. Holmgren G, Gil JP, Ferreira PM, Veiga MI, Obonyo CO, Björkman A. Amodiaquine resistant Plasmodium falciparum malaria in vivo is associated with selection of *pfcr* 76T and *pfmdr1* 86Y. *Infect Genet Evol.* 2006 Jul;6(4):309–14.
118. Kublin JG, Cortese JF, Njunju EM, Mukadam RAG, Wirima JJ, Kazembe PN, et al. Reemergence of Chloroquine-Sensitive Plasmodium falciparum Malaria after Cessation of Chloroquine Use in Malawi. *J Infect Dis.* 2003 Jun 15;187(12):1870–5.
119. Lo AC, Faye B, Ba E-H, Cisse B, Tine R, Abiola A, et al. Prevalence of molecular markers of drug resistance in an area of seasonal malaria chemoprevention in children in Senegal. *Malar J.* 2013;12:137.
120. Koscalova A, Ousmane F, Jimenez E. Capitalisation de la mise en œuvre de la chimio-prévention du paludisme saisonnier au Niger. 2014 Consulté le 06.02.2016. <http://msf.openrepository.com/msf/handle/10144/335769>
121. Hill DL, Eriksson EM, Li Wai Suen CSN, Chiu CY, Ryg-Cornejo V, Robinson LJ, et al. Opsonising Antibodies to P. falciparum Merozoites Associated with Immunity to Clinical Malaria. *PLoS ONE.* 2013 Sep 9;8(9).
122. Beeson JG, Mann EJ, Elliott SR, Lema VM, Tadesse E, Molyneux ME, et al. Antibodies to Variant Surface Antigens of Plasmodium falciparum-Infected Erythrocytes and Adhesion Inhibitory Antibodies Are Associated with Placental Malaria and Have Overlapping and Distinct Targets. *J Infect Dis.* 2004 Feb 1;189(3):540–51.
123. A single fragment of a malaria merozoite surface protein remains on the parasite during red cell invasion and is the target of invasion-inhibiting antibodies. *J Exp Med.* 1990 Jul 1;172(1):379–82.
124. Mechanisms underlying the monocyte-mediated antibody-dependent killing of Plasmodium falciparum asexual blood stages. *J Exp Med.* 1995 Aug 1;182(2):409–18.
125. Boyle MJ, Reiling L, Feng G, Langer C, Osier FH, Aspeling-Jones H, et al. Human Antibodies Fix Complement to Inhibit Plasmodium falciparum Invasion of Erythrocytes

and Are Associated with Protection against Malaria. *Immunity*. 2015 Mar 17;42(3):580–90.

126. Boulanger D, Sarr JB, Fillol F, Sokhna C, Cisse B, Schacht A-M, et al. Immunological consequences of intermittent preventive treatment against malaria in Senegalese preschool children. *Malar J*. 2010 Dec 17;9:363.
127. Deroost K, Pham T-T, Opdenakker G, Steen PEV den. The immunological balance between host and parasite in malaria. *FEMS Microbiol Rev*. 2016 Mar 1;40(2):208–57.
128. Ndiaye M, Sylla K, Sow D, Tine R, Faye B, Ndiaye JL, et al. Potential Impact of Seasonal Malaria Chemoprevention on the Acquisition of Antibodies against Glutamate-Rich Protein and Apical Membrane Antigen 1 in Children Living in Southern Senegal. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Oct 7;93(4):798–800.
129. Chandramohan D, Owusu-Agyei S, Carneiro I, Awine T, Amponsa-Achiano K, Mensah N, et al. Cluster randomised trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana. *BMJ*. 2005 Oct 1;331(7519):727–33.
130. Aspects économiques du paludisme. Roll Back Malaria. Consulté le 22.02.2016. http://www.rollbackmalaria.org/microsites/wmd2014/rbminfosheet_10fr.html
131. Fact Sheet: Malaria, A Global Crisis. UNICEF. Consulté le 02.05.2016. http://www.unicef.org/media/media_20475.html
132. Brooker S, Guyatt H, Omumbo J, Shretta R, Drake L, Ouma J. Situation Analysis of Malaria in School-aged Children in Kenya – What Can Be Done? *Parasitol Today*. 2000 May 1;16(5):183–6.
133. WHO | Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030. WHO. Consulté le 25.04.2016. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/>

Nom : GUILBERT
Prénom : Cécile

Titre de la thèse : Chimio-prévention du paludisme saisonnier

**Mots-clés : Paludisme - Chimio-prévention - Enfant - Afrique - Sulfadoxine -
Pyriméthamine - Amodiaquine**

Résumé :

Le paludisme est une maladie infectieuse due à des parasites appartenant au genre *Plasmodium* et transmise à l'Homme par un vecteur, les moustiques du genre *Anopheles*. Aujourd'hui, 3,2 milliards de personnes sont à risque de développer la maladie soit 40% de la population mondiale. Le retentissement du paludisme est le plus important sur le continent africain avec 88% des cas de paludisme déclarés et 90% étant des enfants de moins de 5 ans plaçant le paludisme comme une cause importante de mortalité infantile.

Dans ce contexte, un nouveau programme de lutte contre le paludisme a été lancé par l'OMS en 2012 : la chimio-prévention du paludisme saisonnier en Afrique saharienne et sub-saharienne. La chimio-prévention consiste en un traitement complet par l'association amodiaquine et sulfadoxine-pyriméthamine chez les enfants de 3 à 59 mois à intervalles réguliers d'un mois du début de la saison de haute transmission et pour une durée maximale de quatre mois. Son efficacité a été démontrée à plusieurs reprises ainsi que sa sécurité d'emploi mais son développement sur le continent est plus long que prévu.

Membres du jury :

Président : Monsieur El Moukhtar ALIOUAT
Professeur de parasitologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame Annie STANDAERT
Maître de Conférences en parasitologie à la faculté
de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur David SUEUR
Docteur en Pharmacie, titulaire d'officine à Stella